

NEO DECAPEPTYL

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para Suspensão Injetável de
Liberação Prolongada
3,75 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEO DECAPEPTYL
embonato de triptorrelina

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada de 3,75 mg: embalagem contendo 1 frasco-ampola com microgrânulos liofilizados + 1 diluente com 2 ml.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Neo Decapeptyl (microgrânulos liofilizados) contém:
embonato de triptorrelina (equivalente a 3,75 mg de triptorrelina).....5,2 mg
Excipientes: polímero (D,L-lactídeo-co-glicolídeo), manitol, carmelose sódica e polissorbato 80.
Diluyente: água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Neo Decapeptyl é destinado ao tratamento de:

- Câncer da próstata hormônio-dependente em estágio avançado.
- Câncer da próstata hormônio-dependente de alto risco localizado ou localmente avançado, em combinação com radioterapia.
- Puberdade precoce (meninas até 8 anos e meninos até 10 anos).
- Endometriose de localização genital e extragenital (do estado I ao estado IV): a duração do tratamento é limitada a 6 meses. Neste caso, não é recomendado um segundo tratamento pelo Neo Decapeptyl ou por outro análogo do LHRH (hormônio de liberação do LH).
- Leiomioma do útero, não especificado sintomático: indicado como medida pré-operatória com a finalidade de reduzir o tamanho individual dos leiomiomas antes de ser realizado a enucleação ou a histerectomia do leiomioma.
- Câncer de mama: como tratamento adjuvante, em combinação com tamoxifeno ou um inibidor da aromatase, do câncer de mama em estágio inicial, receptores hormonais positivos em mulheres com alto risco de recorrência que são confirmadas como pré-menopáusicas após o término da quimioterapia.
- É também utilizado em técnicas de reprodução assistida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de próstata

Em um estudo clínico randomizado, fase III (EORTC 22961) que incluiu 970 pacientes com câncer de próstata localmente avançado (principalmente T2c-T4, com pacientes T1c a T2b com envolvimento de linfonodo regional) tratados com radioterapia, 483 pacientes foram tratados com supressão combinada de andrógeno de curta duração (6 meses) e 487 pacientes com supressão combinada de andrógeno de longa duração (3 anos). Em geral, a mortalidade total em 5 anos foi de 19% no grupo de "tratamento hormonal de curta duração" e 15% no grupo de "tratamento hormonal de longa duração", fornecendo um risco relativo de 1,42. A taxa de mortalidade em 5 anos especificamente associada ao câncer de próstata foi de 4,78% no grupo de "tratamento hormonal de curta duração" e 3,2% no grupo de "tratamento hormonal de longa duração", fornecendo um risco relativo de 1,71.

Puberdade precoce

O bloqueio completo das secreções gonadais assegura uma rápida regressão dos caracteres sexuais desde o terceiro mês de tratamento, retardando o crescimento estatural que se normaliza ao terceiro ano de tratamento. A progressão da maturação óssea diminui nitidamente já ao fim do primeiro ano, de modo que o prognóstico estatural final destas crianças melhora de maneira significativa. A reversibilidade do efeito antigonadotrófico da triptorrelina é igualmente demonstrada seja qual for a duração do tratamento. A puberdade é restabelecida no prazo compreendido entre 3 e 9 meses após a suspensão do tratamento. A tolerância deste produto é excelente. As raras reações adversas são mínimas nesse grupo de pacientes, e não conduzem em hipótese alguma a interrupção do tratamento: cefaleias (8% dos casos), ondas de calor (12% dos casos). A porcentagem de abandono é muito baixa. O uso da triptorrelina é efetivo no tratamento da puberdade precoce de origem central. O tratamento por até 5 anos diminui a velocidade de crescimento e maturação óssea, e leva a melhoria dos valores de altura média prevista para adultos.

Em meninas com diagnóstico de puberdade precoce com início em idades menores (7,5 a 10 anos), o uso da triptorrelina não demonstrou modificação na estatura adulta final.

As reduções nos hormônios luteinizante, folículo estimulante, estrogênio, e testosterona aos níveis pré-puberais ocorreram aproximadamente após 1 mês da instituição do tratamento e mantiveram-se constantes durante a terapia.⁽²⁵⁾ Em meninas, a supressão gonadal foi correlacionada com diminuição do desenvolvimento mamário, suspensão dos ciclos menstruais e parada do desenvolvimento dos pelos pubianos; e em meninos observou-se a diminuição do crescimento dos pelos pubianos e estabilização ou regressão do volume testicular.

Em série de casos com 15 meninas, com idade média de 8,2 anos, realizou-se tratamento com triptorrelina 3,75 mg a cada 4 semanas por 2 anos. Observou-se a regressão do desenvolvimento mamário ao normal em um terço das pacientes, e em outro terço houve retardo do desenvolvimento mamário. Não foi observada alteração no desenvolvimento dos pelos pubianos. Em 40% das pacientes observou-se melhora dos padrões de complicações psicológicas decorrentes da patologia.

Em estudo retrospectivo incluindo 26 meninos com puberdade precoce central tratados com triptorrelina mensal na dose de 3,75 mg, constatou-se que o tratamento resultou em estatura final próxima à estatura alvo potencialmente estabelecida.

Diminuições significantes na velocidade de crescimento (dentro de um ano) e maturação óssea (dentro de 18 meses) aconteceram em meninos e meninas durante terapia com a triptorrelina.

Uma melhoria significativa na altura prevista para idade adulta foi reportada após 1.5 a 4.5 anos de tratamento. Em meninas, há alguma evidência que o benefício maior na estatura adulta prevista é mais provável de ser observado em pacientes que apresentam idade óssea mais avançada e maior diferença entre as estaturas prevista e objetivada no começo de terapia.

Em estudo de seguimento com 50 meninas e mulheres jovens que haviam sido tratadas com triptorrelina de depósito para puberdade precoce central (CPP) demonstrou-se que houve preservação do potencial de estatura genético, mantendo proporções de corpo normais e não houve nenhum efeito negativo na densidade óssea ou função reprodutiva. O estudo foi conduzido durante média de 5.7 anos (de 1.2 a 11 anos) após o término do tratamento com a triptorrelina, quando todos os pacientes atingiram a estatura potencial total. Setenta e oito por cento das meninas alcançaram a gama de altura designada individual. Só 2 mostraram proporções de corpo anormais. Menstruações começaram espontaneamente em todas as pacientes após o término do tratamento. A incidência de ovários policísticos não foi mais alta que a observada em mulheres saudáveis. Sete pacientes apresentaram osteopenia (6 em coluna lombar e 3 em colo femoral); nenhum teve osteoporose. A taxa de gordura corporal (“massa gorda”) observada foi de 37%, quase o dobro do observado em meninas saudáveis. Obesidade é um problema comum em meninas com CPP, mas a obesidade não foi agravada através de tratamento com triptorrelina. Avaliação psicossocial das pacientes tratadas demonstrou que elas apresentavam adequada autoestima e não apresentavam problemas psicossociais graves.

Reprodução assistida

O pré-tratamento com a triptorrelina permite que a hiperestimulação seja realizada independentemente do ciclo natural e permite que a duração da estimulação ovariana seja mantida por pelo menos que 5 dias. O uso do análogo do GnRH nos protocolos de dessensibilização da hipófise pode ter posologia diária ou de depósito, não havendo diferença em termos de resultados (taxas de gestação) entre elas. Em estudo de eficácia realizado por Zorn e colaboradores com 124 pacientes usando protocolo combinado noretisterona/HMG com uma injeção depot intramuscular de triptorrelina, foram realizadas 119 aspirações foliculares, 116 em dias programados, facilitando a rotina da clínica e das pacientes. Resultados semelhantes foram observados por Ron-El e colaboradores. Em outro estudo realizado por Zorn, foram seguidos 408 ciclos de IVF nos quais dois protocolos foram usados: protocolo de bloqueio (n=268) ou protocolo de “flare up” (n=140). No protocolo de bloqueio a triptorrelina foi administrada antes da menstruação no dia 25 de um ciclo ovulatório normal. Gonadotrofinas foram administradas 10 a 17 dias mais tarde para estimular a ovulação. No primeiro passo do “flare up”, noretisterona foi administrada a partir do dia 2 do ciclo espontâneo por 7 a 25 dias, sempre terminando em uma segunda-feira e na sexta-feira seguinte eram administradas a triptorrelina e gonadotrofina. O protocolo 1 resultou em 46 gestações e 29 nascidos vivos. O protocolo 2 resultou em 21 gestações e 14 nascidos vivos.

Em estudo realizado com 196 pacientes submetidas à fertilização in vitro, triptorrelina na forma de depósito (3,75 mg via intramuscular em dose única no 21º dia do ciclo precedente ao procedimento) foi comparada a triptorrelina de liberação padrão (0,1 mg diariamente, via subcutânea, iniciando no 21º dia do ciclo precedente ao procedimento), não sendo evidenciadas diferenças entre os grupos em relação a tempo para obtenção de dessensibilização, duração da estimulação, e número de oócitos coletados. As taxas de gestação (28,7% versus 25,6%) e as taxas de abortamento (30% em cada grupo) foram semelhantes, e não foram observadas diferenças nos níveis hormonais durante a fase lútea do ciclo entre os grupos.

Leiomioma do útero

O uso da triptorrelina de longa ação se mostrou efetiva no tratamento do mioma uterino, prevenindo a necessidade de histerectomia em 40% das pacientes com mioma na pré-menopausa.

Em estudo realizado com 123 mulheres pré-menopausadas que apresentavam miomatose uterina com útero clinicamente aumentado para volumes entre 12 e 16 semanas de gestação, foi realizada a randomização entre dois grupos de tratamento: cirurgia ou tratamento clínico inicial com triptorrelina na dose de 3,75 mg a cada mês por período de 3 meses e cirurgia após o término do tratamento.

As taxas de histerectomias que poderiam ser realizadas por via vaginal, anteriormente ao tratamento realizado na randomização, no primeiro grupo foram de 16%, e no segundo seria de 16%. Após o tratamento clínico no segundo grupo, 53% das mulheres foram submetidas à procedimento via vaginal ($p < 0,0001$). Essa redução de 37% no risco de realização de cirurgia por via abdominal indica que 3 mulheres necessitariam ser tratadas com triptorrelina anteriormente a cirurgia para que se evite a cirurgia por via abdominal.

A realização de histerectomia por via laparoscópica também se demonstrou facilitada pelo tratamento prévio por 3 meses com triptorrelina, em estudo prospectivo e randomizado realizado com 62 pacientes com miomatose uterina, sendo evidenciadas diminuições do volume uterino, do tempo cirúrgico e da perda sanguínea.

Endometriose

A triptorrelina tem se demonstrado eficaz na redução dos sintomas e na remissão parcial dos implantes de endometriose na maioria das pacientes tratadas por períodos de até 6 meses.

Em estudo inicial envolvendo oito mulheres com endometriose comprovada, Zorn e colaboradores investigaram a eficácia de injeções de triptorrelina via intramuscular em intervalos de 16 a 36 dias por 3 a 5 meses. Após uma fase estimulatória inicial, o hipogonadismo definido como nível de estradiol < 50 pg/mL, foi atingido em todas as pacientes no dia 14 (variando do dia 7 ao dia 19). Todas as pacientes demonstraram melhora clínica com o tratamento e continuaram a apresentá-la após 5 a 7 meses do término do tratamento. Após parada do tratamento, os níveis hormonais retornaram ao normal em média de 41 dias após (variação de 32-59 dias), com ciclos menstruais após média de 70 dias (variação de 65-76 dias). Efeitos adversos, predominantemente dependentes do hipogonadismo, foram mais frequentemente apresentados através de ondas de calor e dispareunia. Em estudo posterior com 51 mulheres com endometriose comprovada, recebendo triptorrelina em doses mensais, observou-se queda do FSH, LH e estradiol conforme o esperado. Das 36 pacientes que terminaram o estudo, 32 foram subsequentemente seguidas. Todas elas obtiveram alívio da dismenorreia e da dor pélvica, presente em 28 das pacientes antes do tratamento.

Em estudo duplo-cego, controlado com placebo, foram analisadas pacientes com endometriose leve a moderada, que foram randomizadas para receber 3,75 mg de triptorrelina mensalmente ou placebo na mesma posologia, ambos por via intramuscular. Após 24 semanas de tratamento e seguimento, foram observadas: redução da dor significativamente maior no grupo que recebeu a triptorrelina ($p < 0,001$), e diminuição da área média dos implantes de endometriose em 45% no grupo que recebeu a triptorrelina, sem haver modificação das medidas no grupo que recebeu placebo. Efeitos adversos, como ondas de calor principalmente, foram observados em 80% das pacientes submetidas ao tratamento com a triptorrelina e em 30% no grupo placebo.

Em outro estudo, a triptorrelina na dose de 3,75 mg aplicada via intramuscular a cada 4 semana por período de 6 meses demonstrou-se efetiva no tratamento da endometriose, avaliada através de medidas subjetivas de alívio de sintomas, através do escore revisado da American Fertility Society (rAFS), e através da redução do endometrioma ovariano. Os sintomas algícos melhoraram após o primeiro tratamento na maioria das pacientes e virtualmente todas as pacientes ficaram sem dor após 8 semanas de tratamento. Em 21 das 25 pacientes que foram submetidas à laparoscopia de second-look, houve redução dos escores da rAFS de uma média de 43,44 no pré-tratamento para 22,30 de média no pós-tratamento ($p < 0,001$). Em 8 de 9 pacientes com endometrioma ovariano, houve redução do diâmetro médio de 3,44 a 2,6 cm ($p < 0,05$).

Câncer de mama

Estudos clínicos realizados em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama receptor positivo em estágio avançado foram realizados com a triptorrelina para suprimir a secreção ovariana de estradiol, a principal fonte de estrogênios. Com base em estudos realizados em mulheres saudáveis e mulheres com endometriose, o efeito da triptorrelina é alcançado 3-4 semanas após a administração.

Dois estudos de fase 3 (SOFT e TEXT) exploraram o benefício de 5 anos da supressão da função ovariana (OFS) em combinação com tamoxifeno (T) ou um inibidor da aromatase (exemestano - E) em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama em estágio inicial, receptores hormonais positivos.

O estudo SOFT foi desenvolvido para responder à questão do valor agregado da OFS ao tamoxifeno como tratamento adjuvante de mulheres na pré-menopausa com câncer de mama em estágio inicial com receptores hormonais positivos.

O estudo SOFT incluiu indivíduos após cirurgia mamária que permaneceram na pré-menopausa após a conclusão da quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante e mulheres na pré-menopausa que não receberam quimioterapia e para quem apenas o adjuvante T isolado foi considerado tratamento adequado. Os indivíduos foram randomizados para receber E + OFS, T + OFS ou T isoladamente.

O estudo TEXT foi desenvolvido para avaliar o papel dos inibidores da aromatase (AIs) (exemestano) no tratamento adjuvante de mulheres na pré-menopausa com câncer de mama em estágio inicial com receptores hormonais positivos tratadas com OFS.

No TEXT, as mulheres do estudo foram incluídas após cirurgia mamária e randomizadas para tratamento com T + OFS ou E + OFS; aquelas que receberam quimioterapia iniciaram-no simultaneamente com o análogo de GnRH após randomização.

A eficácia em ambos os estudos foi medida usando o *endpoint* primário de sobrevida livre de doença (DFS) em 5 anos e endpoints secundários incluíram intervalo livre de câncer de mama (BCFI), intervalo livre de recorrência distante (DRFI) e sobrevivência (OS).

Resultados do estudo SOFT

A análise da questão do OFS comparou o DFS entre indivíduos aleatoriamente designados para o T + OFS versus T sozinho. Em um acompanhamento médio de 67 meses (5,6 anos), eventos DFS foram relatados para 299/2033 indivíduos (14,7%) na população com intenção de tratar (ITT).

No geral, 53,3% dos indivíduos receberam quimioterapia prévia (isto é, indivíduos que tendiam a ter um alto risco de recorrência de câncer de mama). A diferença absoluta aos 5 anos foi mais notável entre os indivíduos que receberam quimioterapia prévia: DFS, 80,7% (T + OFS) versus 77,1% (T isolado) (Tabela 1).

Tabela 1: Questão OFS: Resultados de eficácia de 67 meses em indivíduos que receberam quimioterapia anterior (população ITT)

Endpoints Eficácia	T sozinho N = 542		T + OFS N=542		T sozinho vs T + OFS Hazard Ratio (IC 95%)
	Eventos	Taxa livre de evento (%)	Eventos	Taxa livre de evento (%)	
DFS [a]	122	77,1	107	80,7	0,82 (0,64 a 1,07)
BCFI	116	78	97	82,5	0,78 (0,60 a 1,02)
OS [b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42 a 0,96)

BCFI = intervalo livre de câncer de mama,

IC = intervalo de confiança,

DFS = sobrevida livre de doença,

DRFI = intervalo livre de recorrência distante,

ITT = intenção de tratar,

OFS = supressão da função ovariana,

OS = sobrevida global,

T = tamoxifeno

a sobrevida livre de doença é definida como a primeira ocorrência de recorrência local ou distante, câncer de mama contralateral ou morte por qualquer causa

b Dados gerais de sobrevivência imaturos aos 67 meses.

O estudo concluiu que adicionar supressão ovariana ao tamoxifeno não proporcionou um benefício significativo na população geral de mulheres na pré-menopausa. No entanto, no modelo Cox multivariável, com ajuste para covariáveis (recebimento ou não de quimioterapia e status dos linfonodos), tamoxifeno mais supressão ovariana significativamente reduziu o risco de recorrência, um segundo câncer invasivo ou morte, em comparação com o tamoxifeno sozinho (taxa de risco, 0,78; IC de 95%, 0,62 a 0,98; P=0,03).

Uma análise atualizada após um acompanhamento médio de 8 anos de indivíduos com quimioterapia anterior confirmou o perfil risco/benefício positivo da OFS de 8 anos com tratamento com triptorelina com DFS, 76,7% (T + OFS) versus 71,4% (T isolado); BCFI, 78,9% (T + OFS) versus 73,6% (T sozinho) e OS, 89,4 (T + OFS) versus 85,1% (T sozinho).

Resultados combinados do estudo SOFT e TEXT

A análise da questão AI combinou os estudos TEXT e SOFT e comparou o DFS entre sujeitos aleatoriamente designados para E + OFS versus T + OFS. Em um acompanhamento médio de 68 meses (5,7 anos), eventos DFS foram relatados para 514/4690 indivíduos (11,0%) na população ITT. No geral, o DFS estimado em 5 anos foi melhorado em 91,1% (IC 95%, 89,7% a 92,3%) entre os sujeitos designados E + OFS versus 87,3% (IC 95%, 85,7% a 88,7%) entre os sujeitos designados T + OFS (HR = 0,717; IC95%, 0,602 a 0,855; p = 0,0002). A Tabela 2 mostra os resultados de eficácia para indivíduos que receberam quimioterapia prévia na análise da AI.

Tabela 2: Questão AI: Resultados de eficácia de 68 meses em indivíduos que receberam quimioterapia anterior (População ITT)

Endpoints Eficácia	E + OFS N = 544		T + OFS N=543		Hazard Ratio E + OFS vs T + OFS (IC 95%)
	Eventos	Taxa livre de eventos (%)	Eventos	Taxa livre de eventos (%)	
DFS [a]	81	84,3	98	80,6	0,84 (0,62 a 1,13)
BCFI	72	86,1	90	82,2	0,82 (0,60 a 1,12)

AI = inibidor da aromatase,
BCFI = intervalo livre de câncer de mama,
IC = intervalo de confiança,
DFS = sobrevida livre de doença,
E = exemestano,
DRFI = intervalo livre de recorrência distante,
ITT = intenção de tratar,
OFS = supressão da função ovariana,
OS = sobrevida global,
T = tamoxifeno
a Sobrevida livre de doença é definida como a primeira ocorrência de recorrência local ou distante, câncer de mama contralateral ou morte por qualquer causa.

Uma análise atualizada após um acompanhamento médio de 8 anos de indivíduos com quimioterapia anterior confirmou o perfil benefício / risco positivo da OFS de 8 anos com tratamento com triptorelina com DFS, 80,4% (E + OFS) versus 76,7% (T + OFS) e BCFI, 83,2% (E + OFS) versus 78,9% (T + OFS).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2516-27.
- Boucekkine C, Blumberg-Tick J, Roger M, et al. O tratamento da puberdade precoce central pela triptorelina de liberação prolongada. *Arch Pediatr* 1994; 1:1127-1137.
- Khrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, et al. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr* 1997; 86:808-815.
- Mul D, Bertelloni S, Carel JC, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res* 2002; 58:1-7.
- Oostdijk W, Hummelink R, Odink RJH, et al. Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist. *Eur J Pediatr* 1990; 149:308-313.
- Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, et al. Final height in central precocious: puberty after long term treatment with a slow-release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996; 75:292-297.
- Swaenepoel C, Chaussain JL, Roger M. Long-term results of long-acting luteinizing-hormone-releasing hormone agonist in central precocious puberty. *Horm Res* 1991; 36:126-130.
- Brauner R, Malandry F, Rappaport R. Predictive factors for the effect of gonadotrophin releasing hormone analogue therapy on the height of girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1992; 151:728-730.
- Heger S, Partsch C-J, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4583-4590.
- Carel JC, Blumberg J, Seymour C, et al, for the Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:119-24.
- Albuquerque LE, Humberto S, Romano MMC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002808.
- Porcu E, Dal Prato L, Seracchioli R, et al. Comparison between depot and standard release triptorelin in in vitro fertilization: pituitary sensitivity, luteal function, pregnancy outcome, and perinatal results. *Fertil Steril* 1994;62(1):126-132.
- Zorn JR, Barata M, Bami C, et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization combining administration of gonadotrophins and blockade of the pituitary with D-Trp⁶-LHRH microcapsules: pilot studies with two protocols. *Human Reprod* 1988;3(2):235-239.
- Vercellini P, Crosignani PG, Imperato E, et al: Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(11):1148-1154.
- Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10(3):316-319.
- Zorn JR, Soubrane O, Sibone O, et al. Medical reversible castration with D-Trp-6-LH-RH microcapsules for the treatment of endometriosis. *Contr Gynec Obstet* 1987; 16:254-59.
- Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, et al. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69(4):702-708.
- Choktanasiri W, Boonkasemsanti W, Sittisomwong T, et al. Long acting triptorelin for the treatment of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 54:237-243.
- PAGANI, O. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 371, p. 107-18, 2014.
- REGAN, M.M. et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Design of the TEXT and SOFT. *Breast*, v. 22, n. 6, 2013.

FRANCIS, P.A. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. The New England Journal of Medicine, v. 372, n. 5, 2015.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A triptorelina é um decapeptídeo sintético, um agonista análogo ao LHRH natural (hormônio de liberação do LH). Na sua estrutura química ocorre uma mudança de uma molécula de L-Glicina por uma de D-Triptofano na posição 6 de sua cadeia estrutural, desencadeando uma maior afinidade aos receptores GnRh, o que leva a uma diminuição da excreção dos hormônios LH e FSH. Após um estímulo inicial, a administração prolongada de triptorelina leva a uma inibição da secreção gonadotrófica, suprimindo, consequentemente, as funções testiculares e ovarianas. Pode-se ter outro mecanismo de ação: efeito direto nas gônadas pela diminuição da sensibilidade dos receptores periféricos do LHRH.

Após uma única injeção intramuscular de Neo Decapeptyl 3,75 mg em mulheres na pré-menopausa saudáveis, o tempo médio para a supressão do estradiol foi de cerca de 4 dias e a duração média da supressão do estradiol foi de 27 dias.

Propriedades farmacocinéticas

Após aplicação intramuscular profunda, o pico sérico plasmático da triptorelina ocorre ao redor de 7 dias, com biodisponibilidade próxima de 100%. O tempo de meia-vida de eliminação da triptorelina pode variar de 30 minutos a aproximadamente 3 horas. Apresenta excreção renal com um "clearance" de 83,5 mL/min.

Após uma injeção intramuscular de Neo Decapeptyl 3,75 mg em mulheres saudáveis na pré-menopausa, as concentrações máximas de triptorelina foram observadas em cerca de 2 horas após a dose e o valor médio geométrico da C_{max} foi de 18,5 ng / mL.

Câncer da próstata

A administração de uma dose diária de Neo Decapeptyl pode causar uma elevação inicial das taxas sanguíneas de LH e FSH, e consequentemente, um aumento inicial das taxas de esteróides gonadais (testosterona e diidrotestosterona). A continuidade do tratamento causa uma diminuição das taxas de LH e FSH conduzindo os esteróides a uma taxa de castração, dentro de um prazo de 2 a 3 semanas, assim como quando o produto é administrado por muito tempo. Paralelamente, pode ser observada no início do tratamento uma elevação transitória das fosfatases ácidas.

O tratamento é suscetível a propiciar uma melhora de sinais funcionais e objetivos.

Aproximadamente 80% dos carcinomas de próstata são andrógeno-dependentes: pela inibição do efeito da testosterona muitas vezes é possível obter uma diminuição parcial ou retardo no desenvolvimento do tumor e, consequentemente, promover um alívio sintomático (por exemplo, na micção e nas dores devidas ao carcinoma). Esta inibição pode ser realizada tanto pela cirurgia (orquidectomia, adrenalectomia, remoção da hipófise), ou através de castração química (tratamento estrogênico ou anti-androgênico) ou, como tem sido descrito, pela administração contínua. Neo Decapeptyl permite que o paciente não se submeta a cirurgia e provavelmente não apresente reações adversas cardiovasculares frequentemente encontradas com tratamentos estrogênicos.

Após a injeção intramuscular profunda de Neo Decapeptyl é observado um pico inicial do princípio ativo, seguido de uma liberação constante. A C_{max} é de 1359,9 ng/l, o T_{max} é de 44,9 horas, e a área sob a curva é igual a 8534,3 ng/l/h.

Puberdade precoce

A inibição da hiperatividade gonadotrófica-hipofisária manifesta-se nos dois sexos pela supressão da secreção do estradiol ou testosterona, pela diminuição do pico de LH e pela melhora da relação idade estatural/idade óssea.

A estimulação inicial das gônadas pode ser responsável por pequenas hemorragias genitais, necessitando-se recorrer a um tratamento com acetato de medroxiprogesterona ou de ciproterona.

Endometriose

A administração prolongada de Neo Decapeptyl causa uma supressão da secreção do estradiol e, portanto, uma condição de repouso do tecido endometrial.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de Neo Decapeptyl é de 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neo Decapeptyl é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a outros análogos de GnRH ou a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

Neo Decapeptyl não deve ser aplicado em caso de comprovada independência hormonal ou após castração cirúrgica.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com compressão medular provocada por metástases por carcinoma prostático. Em técnicas de reprodução assistida: o uso de Neo Decapeptyl deve ser considerado com grande precaução, quando o número de folículos ultrassonograficamente detectáveis for igual ou superior a 10.

No cenário pré-menopáusico do câncer de mama: início do inibidor da aromatase antes que a adequada supressão ovariana com triptorelina tenha sido alcançada.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **X**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

A triptorelina não deve ser usada durante a gravidez, pois o uso concomitante de agonistas do GnRH está associado a um risco teórico de aborto ou anormalidade fetal. Antes do tratamento, as mulheres potencialmente férteis devem ser examinadas cuidadosamente para excluir a gravidez. Métodos contraceptivos não hormonais devem ser empregados durante o tratamento até a menstruação retomar.

Neo Decapeptyl não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

A ausência de gravidez deve ser confirmada antes de iniciar o tratamento.

Este medicamento pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas.

Fertilidade: no contexto da procriação assistida por medicamentos, a triptorelina tem sido frequentemente usada em estudos controlados para suprimir gonadotrofinas e estrogênios endógenos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências gerais

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas algumas reações de hipersensibilidade raras pouco após a injeção de Neo Decapeptyl 3,75 mg. Foram descritos casos raros de choque anafilático e angioedema após administração de triptorelina.

Convulsões

Foram relatadas convulsões com análogos do GnRH, particularmente em mulheres e crianças. Alguns destes pacientes apresentavam fatores de risco para convulsões (como história de epilepsia, tumores intracranianos ou tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por apresentarem risco de reações convulsivas).. Mas também foram relatadas convulsões em pacientes na ausência de tais fatores de risco.

Transtornos do humor e da depressão

Transtornos de humor, até depressão, inclusive (alguns dos quais foram graves) foram relatados durante o tratamento com triptorelina. Também foram relatados casos raros de ideação suicida ou tentativas de suicídio durante tratamento com outros análogos de GnRH. Portanto, pacientes que apresentam depressão (mesmo em seu histórico médico) deverão ser monitorados atentamente ao administrar Neo Decapeptyl 3,75 mg. Os pacientes ou seus pais e cuidadores deverão ser advertidos sobre o risco de surgimento destes sintomas (e da possibilidade de exacerbação de depressão preexistente).

Pacientes tratados com anticoagulantes

Cautela em particular é aconselhada com pacientes que recebem anticoagulantes, devido ao risco de hematomas (manchas roxas) no local de injeção.

Outras precauções

Parestesia e enxaquecas severas são raras. Descontinuar o tratamento em casos severos ou recorrentes.

Foi descrito um aumento na contagem de linfócitos em pacientes tratados com análogos de GnRH.

Câncer da próstata

Como outros agonistas de GnRH, triptorelina causa um aumento temporário nos níveis circulantes de testosterona durante a primeira semana após a primeira injeção. Isto também é possível se o intervalo entre 2 injeções for de > 1 mês. Em contraste à redução nos níveis de testosterona após orquiectomia, uma pequena porcentagem de pacientes (<5%) poderá apresentar uma exacerbação temporária dos sinais e sintomas de carcinoma prostático devido ao aumento inicial nos níveis circulantes de testosterona. Na maior parte do tempo, isto se manifesta por uma exacerbação da dor neoplásica, principalmente neuropatia, hematúria e dor óssea, que podem ser controladas por tratamento sintomático. Casos isolados podem se apresentar com uma exacerbação de seus sintomas, como obstrução do ureter ou esfíncter vesical, ou compressão da medula vertebral por metástases, que pode ser acompanhada por paralisia com ou sem resultado fatal.

Caso haja compressão da medula vertebral ou insuficiência renal, o tratamento padrão destas complicações deverá ser iniciado e, em casos extremos, a orquiectomia emergencial deverá ser considerada. Portanto, o monitoramento cauteloso é essencial durante as primeiras semanas de tratamento, especialmente em pacientes com metástases vertebrais e/ou obstruções do trato urinário.

Durante a fase inicial de tratamento, considerar a administração concomitante de um antiandrógeno para compensar o aumento inicial nos níveis séricos de testosterona e prevenir qualquer exacerbação dos sintomas clínicos.

Pode ser útil verificar periodicamente a dosagem do hormônio testosterona, que não deve ser superior a 1 ng/mL; a resposta terapêutica pode ser avaliada nos ossos, através de exame cintilográfico e/ou escanográfico; a nível prostático, a resposta será avaliada através de exame clínico, toque retal, ultrassonografia e/ou por exame escanográfico.

Devido à privação androgênica, o tratamento com análogos da GnRH pode aumentar o risco de anemia. Este risco deve ser avaliado em pacientes tratados e monitorado adequadamente.

Osteoporose e densidade mineral óssea

A administração de análogos sintéticos de GnRH no tratamento do carcinoma prostático (câncer de próstata) pode provocar uma perda óssea que pode causar uma osteoporose, aumentando assim o risco de fraturas. Assim, a consequência pode ocorrer um falso diagnóstico de metástases ósseas. Atenção em particular deverá ser dada a pacientes com fatores de risco adicionais para osteoporose, como consumo abusivo crônico de álcool, tabagismo, desnutrição, histórico familiar positivo de osteoporose ou tratamento crônico com medicamentos redutores de densidade óssea (como corticosteroides ou anticonvulsivantes).

Risco de diabetes e risco cardiovascular

Os pacientes podem apresentar alterações metabólicas (por exemplo, intolerância à glicose, esteatose hepática [fígado gorduroso]). Risco aumentado de *diabetes mellitus* e/ou eventos cardiovasculares foram relatados em homens tratados com agonistas de GnRH. Assim, é aconselhado monitorar os pacientes com hipertensão arterial (pressão alta) com alto risco de doença metabólica, incluindo hiperlipidemia (valores elevados de gorduras - colesterol, triglicerídeos ou ambos - no sangue) ou doenças cardiovasculares (doenças relacionadas ao coração) devido a este risco durante o tratamento com triptorelina.

Apoplexia hipofisária

Casos raros de apoplexia hipofisária (síndrome clínica resultante de um infarto hipofisário) têm sido descritos após a administração de agonistas LHRH. A maioria dos casos ocorreu em 2 semanas, algumas horas após a primeira injeção.

A apoplexia hipofisária se manifesta por dor de cabeça súbita, vômitos, distúrbios visuais, alteração do estado mental e, às vezes, colapso cardiovascular. A intervenção médica imediata é indispensável.

Na maioria dos pacientes, já houve um adenoma hipofisário. Portanto, agonistas de LHRH não deverão ser administrados em casos conhecidos de adenoma hipofisário.

Efeito no intervalo QT/QTc

A privação crônica de andrógeno poderá prolongar o intervalo QT. Pacientes com síndrome do QT longo, distúrbios eletrolíticos ou insuficiência cardíaca, portanto, deverão ser monitorados. O uso concomitante de triptorelina com medicamentos conhecidos pelo prolongamento do intervalo QT ou capazes de induzir torsades de pointes, como medicamentos antiarrítmicos classe IA (por exemplo, quinidina, disopirâmida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalolol), deverá ser avaliado com cautela.

Endometriose

É imperativo verificar, antes de qualquer prescrição de Neo Decapeptyl a ausência de gravidez durante todo o ciclo de tratamento. A administração regular, a cada 4 semanas, de uma ampola de Neo Decapeptyl, causa constantemente uma amenorreia hipogonadotrófica. A ocorrência de metrorragias no curso do tratamento é anormal; isto deve levar a uma verificação da taxa do estradiol plasmático, e se for inferior a 50 pg/mL, deve determinar a pesquisa de eventuais lesões orgânicas associadas. Após a suspensão do tratamento, a função ovariana é recuperada e a ovulação ocorre 58 dias em média após a última injeção e a primeira menstruação 70 dias, em média. Neste caso, é necessário instituir medidas de contracepção.

Em caso de utilização prolongada, é recomendável monitorizar a massa óssea (vide item “9. Reações Adversas”). Deve ser dada especial atenção ao local da injeção em pacientes sob tratamento com anticoagulantes, devido aos riscos de ocorrência de hematoma.

Pacientes em tratamento da endometriose podem apresentar um aumento dos sintomas relacionados à síndrome pré-menstrual.

O agonista de GnRH não é recomendado para pacientes com menos de 18 anos. Atenção especial deve ser dada a adolescentes e mulheres jovens (especialmente com menos de 16 anos de idade), as quais podem não ter atingido o pico de densidade óssea.

Para pacientes com endometriose tratadas com análogos de GnRH, a adição de terapia adicional (estrogênio e progestágeno) demonstrou reduzir a perda de densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores. Portanto, se apropriado, uma terapia add-back deve ser coadministrada com o análogo de GnRH, levando em consideração os riscos e benefícios de cada tratamento.

Leiomiomas uterinos

Durante o tratamento do leiomioma uterino, os tamanhos do útero e do mioma devem ser medidos (ou acompanhados) por ultrassonografia regularmente.

Puberdade precoce

Este medicamento deve ser utilizado em crianças menores de 8 anos (meninas) e menores 10 anos (meninos).

A monitorização do tratamento com Neo Decapeptyl deverá ser feita a partir de consultas clínicas periódicas com avaliação do estágio puberal (Tanner), do crescimento linear, da tolerância ou efeitos adversos e do acompanhamento da idade óssea.

Pode ocorrer sangramento vaginal leve durante as primeiras semanas após a primeira injeção de Neo Decapeptyl em meninas. A ocorrência de sangramento menstrual moderado a intenso, ou prolongado, pode indicar falta de eficácia ou erro de medicação.

Hipertensão intracraniana idiopática (HII) pseudotumor cerebral (PTC)

Foi relatado em pacientes pediátricos em tratamento com agonistas de GnRH, incluindo triptorelina. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de pseudotumor cerebral, incluindo dor de cabeça, dor atrás do olho ou ao movimentar os olhos, zumbido, tontura, náusea, papiledema, visão turva, diplopia e perda de visão (que pode ser irreversível em casos muito raros se a HII/PTC não for diagnosticada e tratada prontamente).

Se a HII/PTC for confirmada, trate o paciente de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas e interrompa permanentemente o uso de triptorelina.

Mulheres

Deve-se confirmar que a paciente não está grávida antes da prescrição de triptorelina.

Câncer de mama

Para garantir a supressão ovariana adequada em mulheres na pré-menopausa, o tratamento com triptorelina deve ser administrado por pelo menos 6 a 8 semanas antes do início de um inibidor da aromatase e injeções mensais de triptorelina devem ser administradas dentro do prazo e sem interrupção durante o tratamento com o inibidor da aromatase.

Mulheres na pré-menopausa com diagnóstico do câncer de mama e que se tornam amenorreicas após a quimioterapia podem ou não ter continuado a produção de estrogênio a partir dos ovários. Independentemente do status menstrual, o status pré-menopausa deve ser confirmado após quimioterapia e antes do início da triptorelina, pelas concentrações sanguíneas de estradiol e do hormônio folículo-estimulante (FSH) dentro dos intervalos de referência para mulheres na pré-menopausa, a fim de evitar tratamento desnecessário com triptorelina no caso de menopausa induzida por quimioterapia. Após o início da triptorelina, é importante confirmar a supressão ovariana adequada (menopausa induzida pelo análogo da gonadotrofina) através de avaliações seriadas de FSH e estradiol circulantes, se esse subconjunto de mulheres for considerado para terapia com um inibidor da aromatase, de acordo com as normas clínicas atuais e recomendações práticas.

A triptorelina, quando usada como terapia adjuvante em combinação com tamoxifeno ou um inibidor de aromatase está associado a um alto risco de osteoporose. Foi notificada osteoporose com uma frequência mais alta após o uso de triptorelina em combinação com um inibidor de aromatase do que em combinação com o tamoxifeno.

A densidade mineral óssea deve ser avaliada antes do início do tratamento com triptorelina, principalmente em mulheres com múltiplos fatores de risco para osteoporose. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e o tratamento ou a profilaxia da osteoporose, devem ser iniciados quando apropriado.

Pacientes que interromperam o tratamento com triptorelina também devem interromper o inibidor de aromatase no prazo de 1 mês após a última administração de triptorelina (formulação de 1 mês).

Hiperglicemia e *diabetes* foram relatados como eventos adversos comuns relacionados com a triptorelina em combinação com exemestano ou tamoxifeno. Mulheres na pré-menopausa com câncer de mama recebendo triptorelina em combinação com exemestano ou tamoxifeno devem ser monitoradas regularmente quanto aos fatores de risco para *diabetes* com monitorização regular da glicemia e tratamento antidiabético adequado iniciado, se apropriado, de acordo com as diretrizes nacionais.

Depressão ocorreu em aproximadamente 50% dos pacientes tratados com triptorelina em combinação com tamoxifeno ou exemestano em todos os grupos de tratamento nos estudos TEXT e SOFT, mas menos de 5% dos pacientes apresentaram depressão grave (nota 3-4). Os pacientes devem ser informados adequadamente e tratados conforme o caso, se ocorrerem sintomas. Pacientes com depressão conhecida ou histórico de depressão devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Advertências para populações especiais

Uso em idosos

Não há necessidade de ajuste de dose em idosos.

Insuficiência hepática e insuficiência renal

A redução da dose de triptorrelina de liberação prolongada parece não ser necessária em pacientes com insuficiência renal. Em estudo comparativo com 6 homens jovens e saudáveis, 6 pacientes com leve a moderada insuficiência renal (20 a 60 mL/min de *clearance* de creatinina) tiveram redução do *clearance* total (113 vs 210 mL/min) e meia-vida de eliminação prolongada (6,6 vs 2,8 horas) depois de um único bolus intravenoso de 0,5 mg de triptorrelina. A depuração total e meia-vida de eliminação foi de 87 mL/min e 6,6-7,7 horas, respectivamente, nos 6 pacientes com insuficiência renal grave (menos de 20 mL/min depuração da creatinina). Apesar destas diferenças após a administração intravenosa, os autores concluíram que a redução da dose da formulação de liberação sustentada utilizado clinicamente não é necessária, porque a sua taxa de liberação é muito mais lenta do que a sua velocidade de eliminação.

A redução da dose de triptorrelina de liberação prolongada não parece ser necessária em pacientes com doença hepática. Em estudo comparativo com 6 homens jovens e saudáveis, 6 pacientes com função renal normal e insuficiência hepática (Child Classe A ou B) havia diminuição da depuração total (57 vs 210 mL/min) e eliminação prolongada meia-vida (7,6 vs 2,8 horas) após um bolus única intravenoso de 0,5 mg triptorrelina. Apesar destas diferenças após a administração intravenosa, os autores concluíram que a redução da dose da formulação de liberação sustentada utilizado clinicamente não é necessária, porque a sua taxa de liberação é muito mais lenta do que a sua velocidade de eliminação.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Na ausência de dados e por medida de segurança, é conveniente evitar a associação de medicamentos hiperprolactinemiantes (estes diminuem a taxa de receptores de LHRH na hipófise), tais como: metoclopramida, fenotiazínicos, butiferas, alfametildopa, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, opiáceos e medicamentos a base de estrogênio. Neo Decapeptyl não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que aumentem o hormônio prolactina.

Quando a triptorrelina é coadministrada com medicamentos que afetam a secreção hipofisária de gonadotrofinas, atenção particular deve ser dada e é recomendado supervisionar o estado hormonal do paciente.

Como o tratamento de privação de androgênio pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de triptorrelina com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsades de pointes* como os de classe IA (por exemplo: quinidina e disopiramida) ou classe III (por exemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida e ibutilida) e outros medicamentos como metadona, moxifloxacina, antipsicóticos e outros, os quais devem ser cuidadosamente avaliados

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não afeta a absorção da triptorrelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, utilizar o produto imediatamente.

Características físicas e organolépticas: frasco-ampola de coloração marrom contendo pó liofilizado branco a ligeiramente amarelo, livre de partículas visíveis, que forma uma suspensão após reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções e recomendações gerais

Neo Decapeptyl é constituído por 1 frasco-ampola de vidro contendo microgrânulos liofilizados e 1 ampola de vidro contendo 2 ml de água para injetáveis.

Após reconstituição com 2 ml de água para injetáveis, a suspensão para injeção contém 1,875 mg de triptorrelina por ml.

A suspensão para injeção deverá ser preparada imediatamente antes da injeção.

Vide instruções ilustradas em “Modo de usar”.

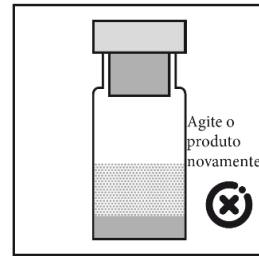
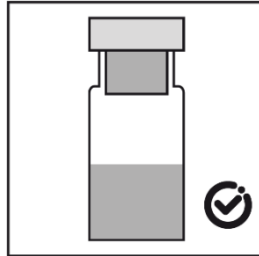
Neo Decapeptyl mg deverá ser administrado via intramuscular.

O local de injeção deverá ser alterado periodicamente.

Neo Decapeptyl 3,75 mg_B14_VPS

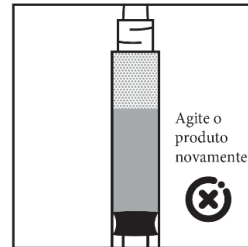
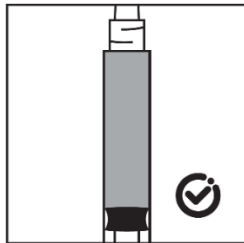
O produto é uma suspensão de micropartículas.

- Neo Decapeptyl é uma suspensão de micropartículas que podem se sedimentar no diluente. Após a reconstituição, o produto deverá ter aspecto homogêneo, espesso e leitoso. Agite o produto novamente caso se sedimente no frasco.



- Caso as partículas se sedimentem na seringa, a agulha poderá ser bloqueada durante a administração. É muito importante injetar o produto em 2 minutos após a reconstituição do frasco.

- Se o produto se depositar na seringa, puxe um pouco de ar de volta para a seringa, agite novamente e expulse o ar (sem preencher a agulha) antes de administrar.



- Utilize uma agulha 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½”) para o preparo e outra para administração.

- É importante que a injeção seja aplicada seguindo rigorosamente as instruções de preparo.

Modo de usar

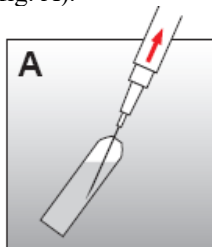
Por favor, leia as instruções completamente e prepare o paciente antes de iniciar o procedimento de administração do medicamento Neo Decapeptyl.

A preparação deste medicamento e a sua administração devem ser realizadas por profissionais de saúde.

1. Preparo da injeção

•Quebre a ampola de solvente (em sua direção).

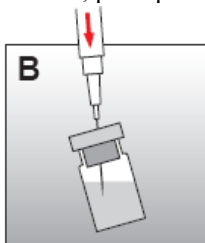
•Com o auxílio de uma seringa e uma agulha de 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½”), retire todo o solvente para a seringa (fig. A).



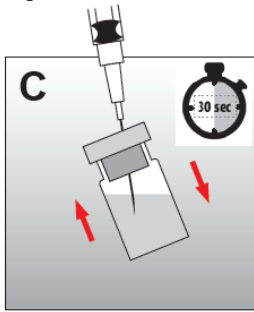
•Coloque a seringa que contém o solvente de lado.

•Pegue o frasco que contém o pó. Retire a tampa plástica do frasco.

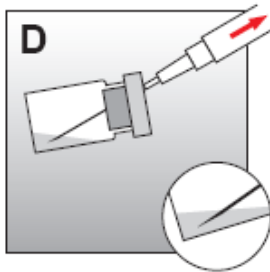
•Pegue a seringa que contém o solvente, insira a agulha na tampa de borracha do frasco e injete lentamente o solvente, para que flua amplamente pela parede do frasco (fig. B).



- As etapas a seguir deverão ser concluídas em uma sequência contínua.
 - Retire a seringa para acima do nível de líquido e agite vigorosamente o frasco por 30 segundos. A suspensão deverá ter aspecto leitoso e homogêneo (fig. C). Verifique se nenhum pó permanece no frasco e, se necessário, agite vigorosamente até que o pó tenha desaparecido completamente.
- Importante: a mistura não deverá ser realizada com aspiração e expulsão repetidas com a seringa!



- O produto deverá agora ser injetado em 2 minutos (após o processo de reconstituição).
- Retire subsequentemente toda a suspensão injetável para a seringa (fig. D): vire o frasco-ampola de cabeça para baixo e puxe o êmbolo da seringa para retirar toda a suspensão contida no frasco-ampola.



- Retire a agulha utilizada para reconstituição e insira a agulha 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½") na seringa com a suspensão pronta para administração.
- Não preencha a agulha com a suspensão após o preparo/reconstituição do medicamento (fig. E).

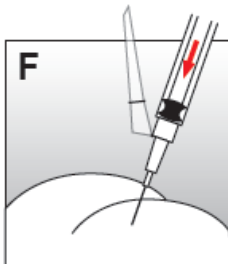
E



2. Injeção

- Uma vez reconstituída, a suspensão deve ser aplicada via intramuscular imediatamente, utilizando a agulha de 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½").

Injete a suspensão injetável de modo relativamente rápido sem interrupção, via intramuscular (fig. F).



Assim como outros medicamentos administrados por via intramuscular, o local da injeção deve mudar periodicamente.

A segurança e eficácia de Neo Decapeptyl somente são garantidas na administração por via intramuscular.

3. Após o uso

- Descarte as agulhas em um recipiente reservado para esta finalidade.
- Apenas para uso único. Qualquer suspensão não utilizada deverá ser descartada.

Câncer da próstata

A dose usual consiste em uma injeção intramuscular profunda de Neo Decapeptyl a cada mês (4 semanas). A duração do tratamento deve ser a critério médico.

A eficácia do tratamento pode ser monitorada pela medição dos níveis séricos de testosterona e antígeno prostático específico (PSA) e com base na avaliação subjetiva (melhora nos sintomas, como dificuldade para urinar, dor neoplásica etc.). Testosterona poderá ser medida imediatamente antes ou após a injeção.

Puberdade precoce

Uma injeção intramuscular profunda de, no mínimo, 50 mcg/kg a cada 4 semanas.

A duração do tratamento deve ser a critério médico.

Técnicas de reprodução assistida

Administração única no 2º ou 3º dias do ciclo (fase folicular) ou no 22º dia do ciclo (fase lútea).

Leiomioma uterino

Administração de uma ampola intramuscular profunda a cada 4 semanas.

A duração do tratamento pode variar de 3 meses a 6 meses. Por se tratar de uma terapêutica pré-operatória, a duração do tratamento depende do tamanho do leiomioma e das condições clínicas da paciente.

Não é recomendada a instituição de um segundo curso de tratamento pelo Neo Decapeptyl ou por outros análogos do LHRH.

Endometriose

O tratamento deve ser iniciado dentro dos 5 primeiros dias do ciclo.

A injeção de Neo Decapeptyl deve ser administrada via intramuscular profunda, a cada 4 semanas.

A duração do tratamento deve ser conforme a gravidade inicial da endometriose, da evolução do tratamento e de suas manifestações clínicas (funcionais e anatômicas). É de, pelo menos, 4 meses, e de, no máximo, 6 meses. Não é recomendada a instituição de um segundo curso de tratamento pelo Neo Decapeptyl ou por outros análogos do LHRH.

Câncer de mama

A dose recomendada de Neo Decapeptyl 3,75 mg é de 3,75 mg de triptorelina (1 frasco-ampola) administrada uma vez por mês (4 semanas) como uma injeção intramuscular em combinação com tamoxifeno ou um inibidor da aromatase (AI).

A triptorelina deve ser iniciada após a conclusão da quimioterapia, uma vez que o estado pré-menopausa foi confirmado.

O tratamento com triptorelina deve ser iniciado pelo menos de 6 a 8 semanas antes do início do tratamento com o inibidor de aromatase.

Um mínimo de duas injeções de triptorelina (com intervalo de 4 semanas entre as injeções) deve ser administrado antes do início do tratamento com o inibidor da aromatase.

Durante o tratamento com um inibidor da aromatase, a triptorelina não deve ser interrompida para evitar aumento da recuperação nos estrogênios circulantes em mulheres na pré-menopausa.

A duração recomendada do tratamento para tratamento adjuvante em combinação com outra hormonioterapia é de até 5 anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O uso prolongado de análogos da GnRH pode levar à perda óssea, que é um fator de risco de osteoporose.

As reações são devidas à falta da produção dos hormônios sexuais.

Sistema \ Frequência	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Distúrbios cardíacos	-	Edema periférico, dor torácica
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Ondas de Calor	Hiperglicemia, apetite diminuído
Distúrbios gastrointestinais	-	Náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	-	Bronquite, tosse, dispnéia, faringite
Distúrbios do sistema nervoso	-	Tontura, cefaleia, insônia
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	Prurido, erupção cutânea
Distúrbios renais e urinários	Aumento da ureia	Disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea	Artralgia, dor nas costas, dor em extremidades, espasmos musculares, fraqueza muscular
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Hemorragia vaginal leve (sexo feminino)	Atrofia testicular, disfunção erétil, ginecomastia, dor na mama, libido diminuída
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	-	Anemia
Distúrbios hepatobiliares	-	Função hepática anormal
Distúrbios oculares	-	Conjuntivite, dor ocular
Distúrbios psiquiátricos	-	Alteração do humor
Distúrbios vasculares	Hipertensão	
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Sensação de calor, doença semelhante à gripe	Dor no local da injeção, fadiga, dor
Investigações	Ureia no sangue aumentada, hemoglobina diminuída	Fosfatase alcalina no sangue aumentada
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. cistos e pólipos)	-	Progressão de neoplasia

Há ainda reações no qual a frequência não pode ser determinada em literatura que são as seguintes:

Distúrbios cardíacos: palpitações e doença tromboembólica (infarto agudo do miocárdio).

Distúrbios vasculares: doença tromboembólica (tromboflebite e trombose venosa profunda).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença tromboembólica (embolia pulmonar).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperlipidemia.

Distúrbios endócrinos: apoplexia hipofisária.

Distúrbios do sistema imunitário: angioedema e urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: osteopenia

Distúrbios do sistema reprodutor e da mama: secreção vaginal.

Distúrbios do sistema nervoso: doença tromboembólica (acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório), convulsão e hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) para população pediátrica.

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade.

Infecções e infestações: sepse.

- Câncer de próstata

A dor neoplásica pode ser exacerbada por 7 a 10 dias após a primeira injeção, devido ao aumento temporário nos níveis de testosterona (vide "Advertências e precauções"). Esta dor geralmente cessa tão logo o carcinoma responde ao tratamento. O tratamento temporário com um antiandrogênio pode ser considerado.

As reações adversas observadas mais comumente foram sensação de calor (70%), dor óssea (26%) e atrofia genital (12%).

As reações adversas a seguir foram relatadas durante estudos clínicos ou durante farmacovigilância. Estas reações adversas são classificadas com base em sua incidência, como segue: reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação muito rara (ocorre

em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis, com base principalmente em relatos espontâneos de vigilância de mercado).

Sistemas	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)	Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000)
Infecções e infestações		Infecções do trato urinário		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. cistos e pólipos)		Exacerbação tumoral		
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático			Anemia	Linfadenopatia
Distúrbios do sistema imunitário			Hipersensibilidade (vide também seção "Advertências e precauções")	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hiperuricemia	Hiperglicemia, <i>diabetes mellitus</i>	
Distúrbios psiquiátricos		Mudança de humor, libido diminuída, depressão	Nervosismo, amnésia, humor eufórico	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia, tontura, insônia	Parestesia, sonolência, perda de consciência	Enxaqueca, disgeusia, hipoestesia
Distúrbios oculares		Dor ocular, conjuntivite		Distúrbio da via visual, papiledema, defeito de campo visual
Distúrbios do ouvido e labirinto			Tinido	
Distúrbios cardíacos				Isquemia miocárdica
Distúrbios vasculares		Hipertensão	Hipotensão, trombose venosa profunda, embolia pulmonar	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse, dispneia, faringite	Rinite	
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, náusea, constipação, diarreia, dispepsia	Vômito, tenesmo retal, doença do refluxo gastroesofágico, prurido anal	
Distúrbios hepatobiliares		Comprometimento da função hepática	Hepatite colestática	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Hiperidrose, alopecia, eczema, dermatite bolhosa	Urticária, reações de fotossensibilidade
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea (26%)	Dor nas costas, dor na perna, artralgia, mialgia, câibras musculares nos membros inferiores	Osteoartrite, fraqueza muscular	Fraturas patológica, compressão de disco intervertebral
Distúrbios renais e urinários		Disúria, retenção urinária	Polaciúria, noctúria, distúrbio uretral, incontinência urinária, dor renal, hematúria, comprometimento renal	
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Atrofia genital (12%)	Disfunção erétil, ginecomastia, dor na mama	Distúrbios prostáticos, distúrbios testiculares, inflamação da mama	Dor perineal

Sistemas	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)	Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000)
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Sensação de calor (70%)	Dor, fadiga, dor torácica, astenia, edema (idiopática), dor no local de injeção	Mal-estar, inflamação no local de injeção, reação no local de injeção	
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos			Complicação pós-procedimento	
Investigações		Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Ureia no sangue aumentada, peso aumentado	

A literatura ainda cita as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: convulsões e prolongamento do intervalo QT (vide "Advertências e precauções").

Durante a fase de pós-comercialização, foram descritos casos raros de apoplexia hipofisária (vide "Advertências e precauções").

- Câncer de mama

As reações adversas mais comumente observadas associadas ao tratamento com triptorrelina por até 5 anos em combinação com tamoxifeno ou com um inibidor da aromatase nos estudos TEXT e s SOFT foram: fogachos, distúrbios musculoesqueléticos, fadiga, insônia, sudorese, secura vulvovaginal e depressão.

As frequências das reações adversas notificadas com triptorrelina em combinação com tamoxifeno (N = 2325) ou exemestano (N = 2318) são mostradas na tabela a seguir. As classificações são as seguintes: reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Classes de órgãos do sistema	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)
Distúrbios cardíacos			Isquemia do miocárdio
Distúrbios endócrinos		<i>Diabetes mellitus</i> (intolerância à glicose) Hiperglicemia	
Distúrbios gastrintestinais	Náusea		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Fadiga e sudorese	Reação no local da injeção	
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Distúrbio musculoesquelético e Osteoporose		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Fratura	
Distúrbios do sistema nervoso		Hemorragia do sistema nervoso central	Isquemia cerebral
Distúrbios psiquiátricos	Insônia, Libido diminuída e Depressão		
Distúrbios renais e urinários	Incontinência urinária		
Distúrbios no sistema reprodutivo e das mamas	Dispareunia e Secura vulvovaginal		
Distúrbios vasculares	Fogachos e hipertensão	Embolismo	

Foi relatada osteoporose com maior frequência com o uso de triptorelina em combinação com exemestano do que na combinação com tamoxifeno.

Distúrbios musculoesqueléticos e fraturas também foram mais comumente relatados em combinação com o exemestano do que em combinação com o tamoxifeno.

A hipertensão foi relatada como um evento adverso direcionado com uma frequência muito comum com triptorelina em combinação com exemestano ou com o tamoxifeno.

Hiperglicemia e *diabetes* foram relatados como eventos adversos com frequência comum com triptorelina em combinação com o exemestano ou com o tamoxifeno.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As características farmacológicas da triptorelina e o seu modo de administração faz a superdosagem acidental ou intencional improvável. A experimentação animal não mostrou nenhum outro efeito terapêutico previsto na concentração dos hormônios sexuais e sistema reprodutivo não produzidos, mesmo em doses mais elevadas de triptorelina. Uma eventual superdosagem deve se beneficiar de um tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0120

Farmacêutica Responsável: Ana Cristina Apparicio Porcino - CRF-SP nº 43.132

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Debiopharm Research & Manufacturing S.A.
Martigny – Suíça

Importado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0518593/14-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
05/03/2015	0199381/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9.O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS 1.INDICAÇÕES 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
25/09/2015	0857979/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP COMPOSIÇÃO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS COMPOSIÇÃO 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
18/04/2017	0650070/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP e VPS III – DIZERES LEGAIS (Alteração de endereço e CNPJ da matriz)	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/12/2018	1202247/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	0995635/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Atualização de Especificações e Métodos Analíticos	20/08/2018	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
03/09/2019	2104005/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2019	0637773/19-4	11005 – RDC 73/2016 - NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	22/07/2019	VP III – DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
13/05/2020	1500825/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2018	0816890/18-3	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	13/04/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
21/09/2021	3736890/21-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
28/09/2022	4750930/22-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2022	4631063/22-1	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
20/03/2023	0277027/23-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/09/2015	0812514/15-7	10218 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	13/02/2023	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/10/2023	1102073/23-7	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 3,75 mg
15/01/2024	0048021/24-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg
28/02/2024	0242475/24-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2020	1176717/20-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	29/01/2024	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/01/2025	0117277/25-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg
08/10/2025	1337617/25-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg
28/01/2026	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2023	0270684/23-9	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	D.O.U. 29/12/2025	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg

NEO DECAPEPTYL LP

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Pó Liofilizado para Suspensão
Injetável de Liberação Prolongada
11,25 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEO DECAPEPTYL LP
embonato de triptorrelina

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada de 11,25 mg: embalagem com 1 frasco-ampola contendo microgrânulos liofilizados + 1 diluente com 2 ml.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Neo Decapeptyl LP (microgrânulos liofilizados) contém:

embonato de triptorrelina (equivalente a 11,25 mg de triptorrelina)..... 15,5mg

Excipientes: polímero (D, L-lactídeo-co-glicolídeo), manitol, carmelose sódica e polissorbato 80.

Diluyente: água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Neo Decapeptyl LP é destinado ao tratamento de:

- Câncer da próstata hormônio-dependente em estágio avançado.
- Câncer da próstata hormônio-dependente de alto risco localizado ou localmente avançado, em combinação com radioterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de próstata avançado dependente de hormônio

Neo Decapeptyl LP 11,25 mg foi investigado na África do Sul em um estudo randomizado e controlado realizado em 346 homens com carcinoma prostático avançado, 48% dos quais foram caucasianos, 38% negros e 15% de outras etnias. Suas idades variaram de 45 a 96 anos (média de idade de 71 anos).

Estes pacientes receberam Neo Decapeptyl LP 11,25 mg (n = 174) a cada 84 dias, com um total de 3 doses (duração máxima do tratamento: 252 dias) ou Neo Decapeptyl LP 3,75 mg (n = 172) a cada 28 dias com um total de 9 doses. Os principais parâmetros foram o alcance do nível de castração após 29 dias e sua manutenção nos dias 57 a 253.

Os níveis séricos de testosterona correspondentes ao nível de castração ($\leq 1,735$ nmol/l) foram atingidos no dia 29 em 167 de 171 pacientes (97,7%) tratados com Neo Decapeptyl LP 11,25 mg.

Os níveis séricos de testosterona correspondentes ao nível de castração foram mantidos nos dias 57 a 253 em 94,4% dos pacientes tratados com Neo Decapeptyl LP 11,25 mg.

Câncer de próstata avançado dependente de hormônio localizado de alto risco ou localmente avançado tratado em combinação com radioterapia

Em um estudo clínico randomizado, fase III (EORTC 22961) que incluiu 970 pacientes com câncer de próstata localmente avançado (principalmente T2c-T4, com pacientes T1c a T2b com envolvimento de linfonodo regional) tratados com radioterapia, 483 pacientes foram tratados com supressão combinada de andrógeno de curta duração (6 meses) e 487 pacientes com supressão combinada de andrógeno de longa duração (3 anos). Em geral, a mortalidade total em 5 anos foi de 19% no grupo de "tratamento hormonal de curta duração" e 15,2% no grupo de "tratamento hormonal de longa duração", isto é, um risco relativo de 1,42. A taxa de mortalidade em 5 anos especificamente associada ao câncer de próstata foi de 4,78% no grupo de "tratamento hormonal de curta duração" e 3,2% no grupo de "tratamento hormonal de longa duração", isto é, um risco relativo de 1,71.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DEBIOPHARM INTERNATIONAL S.A. Clinical Study Report: DEB-96-TRI-01. Comparative Testosterone Pharmacodynamics and Therapeutic Efficacy of 1-Month and 3-Month Formulations of Triptorelin Pamoate in Patients with Advanced Prostate Cancer (First Phase). 1999.

Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med. 2009;360(24):2516-27.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A triptorrelina é um decapeptídeo de síntese análoga do GnRH natural (hormônio de liberação das gonadotrofinas). Os estudos conduzidos na espécie humana como nos animais mostraram, que após uma estimulação inicial, a administração prolongada de triptorrelina leva a uma inibição da secreção gonadotrófica, suprimindo consequentemente, as funções testiculares e ovarianas. No câncer da próstata, a administração de Neo Decapeptyl LP pode acarretar uma elevação inicial dos níveis sanguíneos do LH e do FSH, que tem como resultado um aumento inicial do nível de testosterona (exacerbação).

A continuação do tratamento leva a uma diminuição dos níveis do LH e do FSH conduzindo a testosterona a um nível de castração em um prazo de cerca de 20 dias e durante o período que o produto é administrado.

Propriedades farmacocinéticas

Após a injeção intramuscular profunda de Neo Decapeptyl LP nos pacientes apresentando câncer da próstata, observa-se um pico plasmático da triptorrelina, cerca de 3 horas após a injeção.

Além disso, após uma fase de decréscimo que continua durante o primeiro mês, os níveis de triptorrelina circulantes se mantêm em um platô “pelo menos” até 90 dias. A testosteronemia atinge o nível de castração cerca de 20 dias após a injeção e persiste claramente abaixo deste limite durante todo o período de liberação do princípio ativo correspondente ao platô de concentração. Os estudos de toxicologia animal não mostraram toxicidade específica da molécula.

Os efeitos observados estão relacionados às propriedades farmacológicas do produto sobre o sistema endócrino. A reabsorção do produto é completada em 120 dias.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de Neo Decapeptyl LP LP é de 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neo Decapeptyl LP é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a outros análogos de GnRH ou a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

Neo Decapeptyl LP 11,25 mg não deverá ser administrado se houver evidência de que o tumor não é dependente de hormônio ou após castração cirúrgica.

Neo Decapeptyl LP 11,25 mg é contraindicado em pacientes com compressão medular provocada por metástases por carcinoma prostático.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Neo Decapeptyl LP LP não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

A ausência de gravidez deve ser confirmada antes de iniciar o tratamento.

Este medicamento pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Apoplexia hipofisária

Casos raros de apoplexia hipofisária (síndrome clínica resultante de um infarto hipofisário) têm sido descritos após a administração de agonistas LHRH. A maioria dos casos ocorreram em 2 semanas, algumas horas após a primeira injeção.

A apoplexia hipofisária se manifesta por dor de cabeça súbita, vômitos, distúrbios visuais, alteração do estado mental e, às vezes, colapso cardiovascular.

A intervenção médica imediata é indispensável.

Na maioria dos pacientes, já houve um adenoma hipofisário. Portanto, agonistas de LHRH não deverão ser administrados em casos conhecidos de adenoma hipofisário.

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas algumas reações de hipersensibilidade raras pouco após a injeção de Neo Decapeptyl LP 11,25 mg. Foram descritos casos raros de choque anafilático e angioedema após administração de triptorrelina.

Transtornos do humor e da depressão

Transtornos de humor, até depressão, inclusive (alguns dos quais foram graves) foram relatados durante o tratamento com triptorrelina. Também foram relatados casos raros de ideação suicida ou tentativas de suicídio durante tratamento com outros análogos de GnRH. Portanto, pacientes que apresentam depressão (mesmo em seu histórico médico) deverão ser monitorados atentamente ao administrar Neo Decapeptyl 11,25 mg. Os pacientes ou seus pais e cuidadores deverão ser advertidos sobre o risco de surgimento destes sintomas (e da possibilidade de exacerbação de depressão preexistente).

Câncer de próstata

Como outros agonistas de GnRH, triptorelina causa um aumento temporário nos níveis circulantes de testosterona durante a primeira semana após a primeira injeção da forma da substância ativa de liberação tardia. Isto também é possível se o intervalo entre 2 injeções for de > 12 semanas. Em contraste à redução nos níveis de testosterona após orquiectomia, uma pequena porcentagem de pacientes (<5%) poderá apresentar uma exacerbação temporária dos sinais e sintomas de carcinoma prostático devido ao aumento inicial nos níveis circulantes de testosterona. Na maior parte do tempo, isto se manifesta por uma exacerbação da dor neoplásica, principalmente neuropatia, hematúria e dor óssea, que podem ser controladas por tratamento sintomático. Casos isolados podem se apresentar com uma exacerbação de seus sintomas, como obstrução do ureter ou esfíncter vesical, ou compressão da medula vertebral por metástases, que pode ser acompanhada por paralisia com ou sem resultado fatal.

Caso haja compressão da medula vertebral ou insuficiência renal, o tratamento padrão destas complicações deverá ser iniciado e, em casos extremos, a orquiectomia emergencial deverá ser considerada. Portanto, o monitoramento cauteloso é essencial durante as primeiras semanas de tratamento, especialmente em pacientes com metástases vertebrais e/ou obstruções do trato urinário.

Durante a fase inicial de tratamento, considerar a administração concomitante de um antiandrógeno para compensar o aumento inicial nos níveis séricos de testosterona e para prevenir qualquer exacerbação dos sintomas clínicos.

Devido à privação androgênica, o tratamento com análogos da GnRH pode aumentar o risco de anemia. Este risco deve ser avaliado em pacientes tratados e monitorado adequadamente.

Osteoporose e densidade mineral óssea

A administração de análogos sintéticos do LHRH no tratamento do carcinoma prostático (câncer de próstata) pode provocar uma perda óssea que pode causar uma osteoporose, aumentando assim o risco de fraturas. Assim, a consequência pode ser um falso diagnóstico de metástases ósseas. Atenção em particular deverá ser dada a pacientes com fatores de risco adicionais para osteoporose, como consumo abusivo crônico de álcool, tabagismo, desnutrição, histórico familiar positivo de osteoporose ou tratamento crônico com medicamentos redutores de densidade óssea (como corticosteroides ou anticonvulsivantes).

Convulsões

Foram relatadas convulsões com análogos do GnRH, particularmente em mulheres e crianças. Alguns destes pacientes apresentavam fatores de risco para convulsões (como história de epilepsia, tumores intracranianos ou tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por apresentarem risco de reações convulsivas). Mas também foram relatadas convulsões em pacientes na ausência de tais fatores de risco.

Risco de diabetes e risco cardiovascular

Os pacientes podem apresentar alterações metabólicas (por exemplo, intolerância à glicose, esteatose hepática [fígado gorduroso]). Risco aumentado de *diabetes mellitus* e/ou eventos cardiovasculares foram relatados em homens tratados com agonistas de GnRH. Assim, é aconselhado monitorar os pacientes com hipertensão arterial (pressão alta), com alto risco de doença metabólica, incluindo hiperlipidemia (valores elevados de gorduras - colesterol, triglicerídeos ou ambos - no sangue) ou doenças cardiovasculares (doenças relacionadas ao coração) contra este risco durante o tratamento com triptorelina.

Efeito no intervalo QT/QTc

A privação crônica de andrógeno poderá prolongar o intervalo QT. Pacientes com síndrome do QT longo, distúrbios eletrolíticos ou insuficiência cardíaca, portanto, deverão ser monitorados. O uso concomitante de triptorelina com medicamentos conhecidos pelo prolongamento do intervalo QT ou capazes de induzir torsades de pointes, como medicamentos antiarrítmicos classe IA (por exemplo, quinidina, disopirâmida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol), deverá ser avaliado com cautela.

Outras precauções

Parestesia e enxaquecas severas são raras. Descontinuar o tratamento em casos severos ou recorrentes.

Foi descrito um aumento na contagem de linfócitos em pacientes em tratamento com análogos de GnRH.

Pacientes tratados com anticoagulantes

Cautela em particular é aconselhada com pacientes que recebem anticoagulantes, devido ao risco de hematomas (manchas roxas) no local de injeção.

Hipertensão intracraniana idiopática (HII) pseudotumor cerebral (PTC)

Foi relatado em pacientes pediátricos em tratamento com agonistas de GnRH, incluindo triptorelina. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de pseudotumor cerebral, incluindo dor de cabeça, dor atrás do olho ou ao movimentar os olhos, zumbido, tontura, náusea, papiledema, visão turva, diplopia e perda de visão (que pode ser irreversível em casos muito raros se a HII/PTC não for diagnosticada e tratada prontamente).

Se a HII/PTC for confirmada, trate o paciente de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas e interrompa permanentemente o uso de triptorrelina.

Advertências para populações especiais

Uso em idosos

Não há necessidade de ajuste de dose em idosos.

Insuficiência hepática e insuficiência renal

A redução da dose de triptorrelina de liberação prolongada parece não ser necessária em pacientes com insuficiência renal. Em estudo comparativo com 6 homens jovens e saudáveis, 6 pacientes com leve a moderada insuficiência renal (20 a 60 mL/min de clearance de creatinina) tiveram redução do clearance total (113 vs 210 mL/min) e meia-vida de eliminação prolongada (6,6 vs 2,8 horas) depois de um único bolus intravenoso de 0,5 mg de triptorelina. A depuração total e meia-vida de eliminação foi de 87 mL/min e 6,6-7,7 horas, respectivamente, nos 6 pacientes com insuficiência renal grave (menos de 20 mL/min depuração da creatinina). Apesar destas diferenças após a administração intravenosa, os autores concluíram que a redução da dose da formulação de liberação sustentada utilizado clinicamente não é necessária, porque a sua taxa de liberação é muito mais lenta do que a sua velocidade de eliminação.

A redução da dose de triptorrelina de liberação prolongada não parece ser necessária em pacientes com doença hepática. Em estudo comparativo com 6 homens jovens e saudáveis, 6 pacientes com função renal normal e insuficiência hepática (Child Classe A ou B) havia diminuição da depuração total (57 vs 210 mL/min) e eliminação prolongada meia-vida (7,6 vs 2,8 horas) após um bolus única intravenoso de 0,5 mg triptorrelina. Apesar destas diferenças após a administração intravenosa, os autores concluíram que a redução da dose da formulação de liberação sustentada utilizado clinicamente não é necessária, porque a sua taxa de liberação é muito mais lenta do que a sua velocidade de eliminação.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Na ausência de dados e por medida de segurança, é conveniente evitar a associação de medicamentos hiperprolactinemiantes (estes diminuem a taxa de receptores de LHRH na hipófise), tais como: metoclopramida, fenotiazínicos, butiferas, alfametildopa, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, opiáceos e medicamentos a base de estrogênio. Neo Decapeptyl LP não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que aumentem o hormônio prolactina.

Quando a triptorrelina é coadministrada com medicamentos que afetam a secreção hipofisária de gonadotrofinas, atenção particular deve ser dada e é recomendado supervisionar o estado hormonal do paciente.

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não afeta a absorção da triptorrelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, utilizar o produto imediatamente.

Características físicas e organolépticas: frasco-ampola de coloração marrom contendo pó liofilizado branco a ligeiramente amarelo, livre de partículas visíveis, que forma uma suspensão após reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar uma injeção de Neo Decapeptyl LP por via intramuscular profunda a cada 12 semanas.

O produto deverá ser administrado sob a supervisão de profissional de saúde.

Controle de tratamento

A eficácia do tratamento pode ser monitorada pela medição dos níveis séricos de testosterona e antígeno prostático específico (PSA) e com base na avaliação subjetiva (melhora nos sintomas, como dificuldade para urinar, dor neoplásica etc.). Testosterona poderá ser medida imediatamente antes ou após a injeção.

Instruções e recomendações gerais

Neo Decapeptyl é constituído por 1 frasco-ampola de vidro contendo microgrânulos liofilizados e 1 ampola de vidro contendo 2 ml de água para injetáveis.

Após reconstituição com 2 ml de água para injetáveis, a suspensão para injeção contém 5,625 mg de triptorrelina por ml.

A suspensão para injeção deverá ser preparada imediatamente antes da injeção.

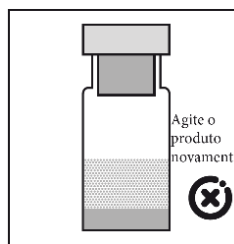
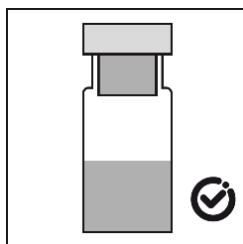
Vide instruções ilustradas em “Modo de usar”.

Neo Decapeptyl mg deverá ser administrado via intramuscular.

O local de injeção deverá ser alterado periodicamente.

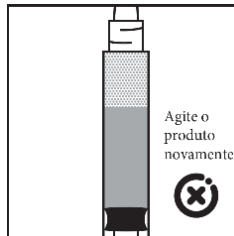
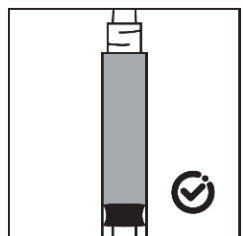
O produto é uma suspensão de micropartículas.

-Neo Decapeptyl é uma suspensão de micropartículas que podem se sedimentar no diluente. Após a reconstituição, o produto deverá ter aspecto homogêneo, espesso e leitoso. Agite o produto novamente caso se sedimente no frasco.



-Caso as partículas se sedimentem na seringa, a agulha poderá ser bloqueada durante a administração. É muito importante injetar o produto em 2 minutos após a reconstituição do frasco.

-Se o produto se depositar na seringa, puxe um pouco de ar de volta para a seringa, agite novamente e expulse o ar (sem preencher a agulha) antes de administrar.



- Utilize uma agulha 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½”) para o preparo e outra para administração.

- É importante que a injeção seja aplicada seguindo rigorosamente as instruções de preparo.

Modo de usar

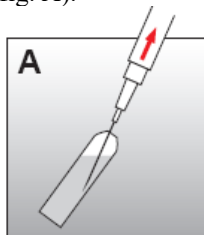
Por favor, leia as instruções completamente e prepare o paciente antes de iniciar o procedimento de administração do medicamento Neo Decapeptyl.

A preparação deste medicamento e a sua administração devem ser realizadas por profissionais de saúde.

1. Preparo da injeção

•Quebre a ampola de solvente (em sua direção).

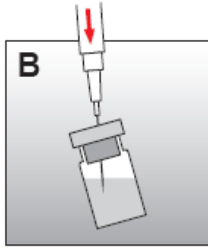
•Com o auxílio de uma seringa e uma agulha de 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½”), retire todo o solvente para a seringa (fig. A).



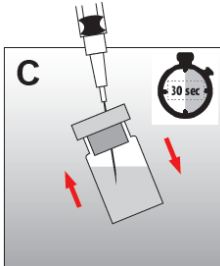
•Coloque a seringa que contém o solvente de lado.

•Pegue o frasco que contém o pó. Retire a tampa plástica do frasco.

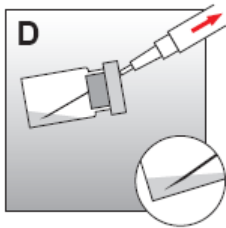
- Pegue a seringa que contém o solvente, insira a agulha na tampa de borracha do frasco e injete lentamente o solvente, para que flua amplamente pela parede do frasco (fig. B).



- As etapas a seguir deverão ser concluídas em uma sequência contínua.
 - Retire a seringa para acima do nível de líquido e agite vigorosamente o frasco por 30 segundos. A suspensão deverá ter aspecto leitoso e homogêneo (fig. C). Verifique se nenhum pó permanece no frasco e, se necessário, agite vigorosamente até que o pó tenha desaparecido completamente.
- Importante: a mistura não deverá ser realizada com aspiração e expulsão repetidas com a seringa!



- O produto deverá agora ser injetado em 2 minutos (após o processo de reconstituição).
- Retire subsequentemente toda a suspensão injetável para a seringa (fig. D): vire o frasco-ampola de cabeça para baixo e puxe o êmbolo da seringa para retirar toda a suspensão contida no frasco-ampola.



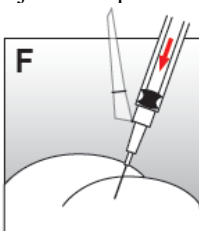
- Retire a agulha utilizada para reconstituição e insira a agulha 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½") na seringa com a suspensão pronta para administração.
- Não preencha a agulha com a suspensão após o preparo/reconstituição do medicamento (fig. E).

E



2. Injeção

- Uma vez reconstituída, a suspensão deve ser aplicada via intramuscular imediatamente, utilizando a agulha de 21G 1 ½ (calibre de 0,80 mm e comprimento de 40 mm).
- Injete a suspensão injetável de modo relativamente rápido sem interrupção, via intramuscular (fig. F).



Assim como outros medicamentos administrados por via intramuscular, o local da injeção deve mudar periodicamente.

A segurança e eficácia de Neo Decapeptyl somente são garantidas na administração por via intramuscular.

3. Após o uso

- Descarte as agulhas em um recipiente reservado para esta finalidade.
- Apenas para uso único. Qualquer suspensão não utilizada deverá ser descartada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A dor neoplásica pode ser exacerbada por 7 a 10 dias após a primeira injeção, devido ao aumento temporário nos níveis de testosterona (vide "Advertências e precauções"). Esta dor geralmente cessa tão logo o carcinoma responde ao tratamento. O tratamento temporário com um antiandrogênio pode ser considerado.

Poucas reações alérgicas raras foram observadas logo após a injeção de Neo Decapeptyl LP 11,25 mg, que se resolveram com tratamento convencional.

As reações adversas observadas mais frequentemente foram sensação de calor (70%), dor óssea (26%) e atrofia genital (12%).

As reações adversas a seguir foram relatadas durante estudos clínicos ou durante farmacovigilância. Estas reações adversas são classificadas com base em sua incidência, como segue: reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis, com base principalmente em relatos espontâneos de vigilância de mercado)

Sistemas	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)	Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000)
Infecções e infestações		Infecção do trato urinário		
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		Exacerbação tumoral		
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático			Anemia	Linfadenopatia
Distúrbios do sistema imunitário			Hipersensibilidade (vide também seção "Advertências e precauções")	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hiperuricemia	Hiperglicemia, <i>diabetes mellitus</i>	
Distúrbios psiquiátricos		Mudança de humor, libido diminuída, depressão	Nervosismo, amnésia, humor eufórico	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia, tontura, insônia	Parestesia, sonolência, perda de consciência	Enxaqueca, disgeusia, hipoestesia
Distúrbios oculares		Dor ocular, conjuntivite		Comprometimento visual, papiledema, defeito de campo visual
Distúrbios do ouvido e labirinto			Tinido	
Distúrbios cardíacos				Isquemia do miocárdio
Distúrbios vasculares		Hipertensão	Hipotensão, trombose venosa profunda, embolia pulmonar	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse, dispneia, faringite	Rinite	
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, náusea, constipação, diarreia, dispepsia	Vômito, tenesmo retal, doença do refluxo gastroesofágico, prurido anal	
Distúrbios hepatobiliares		Função hepática anormal	Hepatite colestática	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Hiperidrose, alopecia, eczema, dermatite bolhosa	Urticária, reações de fotossensibilidade
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea (26%)	Dor nas costas, dor em extremidade, artralgia, mialgia, espasmos musculares	Osteoartrite, fraqueza muscular	Fratura patológica, compressão de disco intervertebral
Distúrbios renais e urinários		Disúria, retenção urinária	Polaciúria, noctúria, distúrbio uretral, incontinência urinária, dor renal, hematuria, comprometimento renal	

Sistemas	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)	Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000)
Distúrbios do sistema reprodutor e mama	Atrofia genital (12%)	Disfunção erétil, ginecomastia, dor em mama	Distúrbio prostático, distúrbio testicular, inflamação da mama	Dor perineal
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Sensação de calor (70%)	Dor, fadiga, dor torácica, astenia, edema, dor no local de injeção	Mal-estar, inflamação no local de injeção, reação no local de injeção	
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos			Complicação pós-procedimento	
Investigações		Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Ureia no sangue aumentada, peso aumentado	

A literatura ainda cita as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: convulsões, prolongamento do intervalo QT e hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral). (vide “Advertências e precauções”).

Durante a fase de pós-comercialização, foram descritos casos raros de apoplexia hipofisária (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

As características farmacológicas da triptorelina e o seu modo de administração faz a superdosagem acidental ou intencional improvável. A experimentação animal não mostrou nenhum outro efeito terapêutico previsto na concentração dos hormônios sexuais e sistema reprodutivo não produzidos, mesmo em doses mais elevadas de triptorelina. Uma eventual superdosagem deve se beneficiar de um tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0120

Farmacêutica Responsável: Ana Cristina Apparicio Porcino - CRF-SP nº 43.132

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Debiopharm Research & Manufacturing S.A.
Martigny – Suíça

Importado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0518593/14-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
05/03/2015	0199381/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9.O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS 1.INDICAÇÕES 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2015	0857979/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP COMPOSIÇÃO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS COMPOSIÇÃO 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
18/04/2017	0650070/17-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP e VPS III – DIZERES LEGAIS (Alteração de endereço e CNPJ da matriz)	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
21/12/2018	1202247/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	0995635/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Atualização de Especificações e Métodos Analíticos	20/08/2018	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
03/09/2019	2104005/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2019	0637773/19-4	11005 – RDC 73/2016 - NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	22/07/2019	VP III – DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
13/05/2020	1500825/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2018	0816890/18-3	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	13/04/2020	VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2021	3736890/21-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
28/09/2022	4750930/22-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2022	4631063/22-1	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
20/03/2023	0277027/23-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/09/2015	14/09/2015	10218 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	13/02/2023	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
16/10/2023	1102073/23-7	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/01/2024	0048021/24-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 11,25 mg
28/01/2025	0117277/25-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 11,25 mg
15/08/2025	1083856/25-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2025	0543460/25-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	07/07/2025	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 11,25 mg
07/10/2025	1337617/25-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 11,25 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/01/2026	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2023	0270684/23-9	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	D.O.U 29/12/2025	VP 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 11,25 mg

NEO DECAPEPTYL LP

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Pó Liofilizado para Suspensão
Injetável de Liberação Prolongada
22,5 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEO DECAPEPTYL LP
embonato de triptorrelina

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada de 22,5 mg: embalagem com 1 frasco-ampola contendo microgrânulos liofilizados + 1 diluente com 2 ml.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola (microgrânulos liofilizados) de Neo Decapeptyl LP contém a dose injetável de:
embonato de triptorrelina (equivalente a 22,5 mg de triptorrelina)..... 36,0 mg
Excipientes: polímero (D, L-lactídeo-co-glicolídeo), manitol, carmelose sódica e polissorbato 80.
Diluente: água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Neo Decapeptyl LP é destinado ao tratamento de:

- Câncer da próstata hormônio-dependente em estágio avançado.
- Câncer da próstata hormônio-dependente de alto risco localizado ou localmente avançado, em combinação com radioterapia.
- Puberdade precoce central (PPC) em crianças com 2 anos de idade ou mais, com início da PPC antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de próstata

O embonato de triptorrelina 36,0 mg (equivalente a 22,5 mg de triptorrelina) foi objeto de estudo clínico do tipo aberto, não controlado, conduzido em 120 pacientes masculinos da África do Sul que sofriam de carcinoma prostático em estágio avançado, dos quais 64% dos pacientes eram caucasianos, 23% negros e 13% de outras etnias. As idades variaram de 51 a 96 anos (média de idade de 71 anos). Estes pacientes receberam o embonato de triptorrelina 36,0 mg (equivalente a 22,5 mg de triptorrelina) (n = 120) a cada 168 dias em um total de 2 doses (duração máxima de tratamento: 336 dias). Os parâmetros primários de eficácia foram atingir o nível de castração após 29 dias e sua manutenção do 57º ao 337º dia ⁽¹⁾.

Os teores séricos de testosterona que correspondem ao nível de castração ($\leq 1,735$ nmol/l) foram atingidos no 29º dia em 117 dos 120 pacientes (97,5%). Os teores séricos de testosterona que correspondem ao nível de castração foram mantidos do 57º ao 337º dia em 93% dos pacientes tratados com o embonato de triptorrelina 36,0 mg (equivalente a 22,5 mg de triptorrelina) ⁽¹⁾.

Em um estudo clínico randomizado, fase III (EORTC 22961) que incluiu 970 pacientes com câncer de próstata localmente avançado (principalmente T2c-T4, com pacientes T1c a T2b com envolvimento de linfonodo regional) tratados com radioterapia, 483 pacientes foram tratados com supressão combinada de andrógeno de curta duração (6 meses) e 487 pacientes com supressão combinada de andrógeno de longa duração (3 anos). Em geral, a mortalidade total em 5 anos foi de 19% no grupo de "tratamento hormonal de curta duração" e 15% no grupo de "tratamento hormonal de longa duração", fornecendo um risco relativo de 1,42. A taxa de mortalidade em 5 anos especificamente associada ao câncer de próstata foi de 5% no grupo de "tratamento hormonal de curta duração" e 3% no grupo de "tratamento hormonal de longa duração", fornecendo um risco relativo de 1,71 ⁽²⁾.

Puberdade precoce central (PPC)

A segurança e a eficácia da aplicação semestral do Neo Decapeptyl LP 22,5 mg para supressão do eixo pituitário-gonadal na puberdade precoce central (PPC) foram avaliadas em um estudo de Fase III internacional, multicêntrico, aberto e não comparativo. Foram incluídos no estudo meninos de 2 a 9 anos de idade e meninas de 2 a 8 anos, com idade óssea ≥ 1 ano acima da idade cronológica, níveis puberais de LH, FSH, estradiol (meninas) e testosterona (meninos), e sinais clínicos de puberdade. Neo Decapeptyl LP foi administrado por via intramuscular, por duas vezes, num intervalo de 24 semanas. O objetivo principal foi avaliar a eficácia na obtenção da supressão do hormônio luteinizante (LH), basal e após estimulação com acetato de leuprolide, aos níveis pré-púberes no mês 6; os desfechos secundários incluíram níveis de LH no mês 12, hormônio folículo estimulante

(FSH) (basal e estimulado), estradiol (meninas), testosterona (meninos), parâmetros auxológicos, sinais clínicos de puberdade e a segurança do tratamento ⁽³⁾.

No mês 6, 93,2% dos pacientes apresentaram níveis de LH pré-púberes ($LH \leq 5$ UI/L) após estimulação com Neo Decapeptyl, e mantiveram a supressão do LH até o mês 12, quando a porcentagem de pacientes com níveis de LH pré-púberes atingiu 97,7%. Com o tratamento, as alterações nos níveis séricos de FSH, estradiol (meninas), testosterona (meninos) a partir da linha de base foram consistentes com a supressão gonadal a níveis pré-púberes; houve redução da diferença entre a idade cronológica e a idade óssea e os sinais clínicos de puberdade foram reduzidos ou estabilizados. Não foram relatados efeitos adversos inesperados relacionados com o medicamento e as injeções foram bem toleradas. Concluiu-se que a formulação do Neo Decapeptyl LP 22,5 mg, aplicada a cada 24 semanas (6 meses) foi segura e eficaz na supressão do eixo pituitário-gonadal em crianças com CPP. O intervalo de injeção prolongado pode melhorar a adesão ao tratamento e aumentar o conforto na gestão da CPP ⁽³⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lundström E.A., et al. Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. Clin Drug Investig, v. 229, n. 12, p. 757-765, 2009.
2. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med. 360 (24): 2516-27, 2009.
3. Klein K., et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab, v. 29, n.11, p. 1241-1248, 2016.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A triptorelina é um decapeptídeo de síntese análoga do GnRH natural (hormônio de liberação das gonadotrofinas). Os estudos conduzidos na espécie humana como nos animais, mostraram que após uma estimulação inicial, a administração prolongada de triptorelina leva a uma inibição da secreção gonadotrófica, suprimindo consequentemente, as funções testiculares e ovarianas.

A substituição do aminoácido glicina pelo D-triptofano em posição 6 da gonadorelina dá ao agonista uma atividade biológica mais potente que a do hormônio GnRH (GnRH, LHRH). Este aumento do efeito pode ser atribuído a uma afinidade reforçada para os receptores hipofisários e a uma inativação mais lenta no tecido alvo.

No câncer da próstata, a administração de Neo Decapeptyl LP 22,5 mg pode acarretar uma elevação inicial dos níveis sanguíneos do LH e do FSH, que tem como resultado um aumento inicial do nível de testosterona (exacerbação). A continuação do tratamento leva a uma diminuição dos níveis do LH e do FSH conduzindo a testosterona a um nível de castração em um prazo de cerca de 20 dias e também durante o período que o produto é administrado.

Na puberdade precoce, a aplicação do Neo Decapeptyl LP 22,5 mg reduz o LH sérico, após estimulação com acetato de leuprolide, a níveis pré-púberes ($LH \leq 5$ UI/L), e os níveis séricos de FSH, estradiol (meninas), testosterona (meninos), a níveis pré-púberes, consistentes com a atividade de supressão gonadal.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma injeção intramuscular única de embonato de triptorelina 36,0 mg (equivalente a 22,5 mg de triptorelina) em pacientes sofrendo de carcinoma prostático, o t_{max} foi de 3 (2-12) horas e a C_{max} (0-169 dias) de 40.0 (22,2-76,8) ng/mL. Nenhum acúmulo clinicamente significativo foi observado após a segunda injeção.

Distribuição

Os resultados dos estudos farmacocinéticos efetuados em voluntários sadios mostraram que após a injeção intravenosa em bolus, a triptorelina é distribuída e eliminada segundo um modelo de 3 compartimentos. As meias-vidas correspondentes são da ordem de grandeza de 6 minutos, 45 minutos e 3 horas. Em estado de equilíbrio, o volume de distribuição da triptorelina em indivíduos sadios após injeção intravenosa de 0,5 mg de triptorelina é de aproximadamente 30 L. Como não há nenhum argumento dizendo que a triptorelina se liga às proteínas plasmáticas em concentrações clinicamente significativas, qualquer interação com outros medicamentos após um deslocamento de seus locais de ligação é improvável.

Metabolismo

Nenhum metabólito da triptorelina foi descoberto. Os dados farmacocinéticos mostraram que os fragmentos C-terminais produzidos por destruição tissular são ou inteiramente destruídos nos tecidos, ou rapidamente destruídos no plasma ou eliminados pelos rins.

Eliminação

A triptorelina é eliminada pelo fígado e pelos rins. Após injeção intravenosa de 0,5 mg de triptorelina em indivíduos sadios, 42% desta dose foram eliminados na urina sob forma de triptorelina não metabolizada; esta porcentagem aumentou para 62% em pacientes com insuficiência hepática. Como a clearance da creatinina (Cl_{creat}) dos indivíduos sadios era de 150 mL/min e a das pessoas com insuficiência hepática de 90 mL/min, isto significa que o fígado é um dos principais locais de eliminação da triptorelina.

Nos indivíduos sadios, a meia-vida terminal efetiva da triptorrelina foi de 2,8 horas e seu clearance total de 212 mL/min, esta última sendo uma combinação da eliminação hepática e renal.

Dados pré-clínicos

A toxicidade aguda da triptorrelina é pequena. Os efeitos observados são essencialmente ligados a uma exacerbação do efeito farmacológico da triptorrelina.

Nos estudos de toxicologia crônica, a triptorrelina leva as doses clínicas das mudanças macro - e microscópicas no aparelho reprodutor nos ratos e nos cachorros machos. Estes efeitos são considerados como reflexo da supressão da função gonádica devida à atividade farmacológica do princípio ativo. Estas lesões regrediram parcialmente na fase de recuperação.

Após administração no rato por via subcutânea de 10 µg/kg do dia 6 ao 15 da gestação (comparativamente à dose clínica de 3,75 mg a cada 4 semanas no ser humano), a triptorrelina não teve nenhum efeito embriotóxico, teratogênico nem feto tóxico. Entretanto, uma redução do aumento de peso maternal e um aumento da reabsorção foram observados em 100 µg/kg.

A triptorrelina não é mutagênica, tanto in vitro como in vivo.

Administrada em camundongos em doses de até 6.000 µg/kg, a triptorrelina não demonstrou nenhum efeito oncogênico após 18 meses de tratamento.

Um estudo de carcinogênese de 23 meses no rato mostrou em cada patamar posológico uma manifestação de quase 100% de tumores hipofisários benignos que levaram à morte prematura. Esta incidência crescente de tumores hipofisários benignos no rato é um efeito frequente do tratamento por agonistas da LHRH. A pertinência clínica desta observação não é conhecida.

O tempo médio estimado para atingir a concentração sérica máxima depois que você usar Neo Decapeptyl LP é de 1 a 3 horas após dose única da injeção intramuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Neo Decapeptyl é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a outros análogos de GnRH ou a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

Este medicamento não deve ser administrado em caso de tumor não hormônio dependente ou após castração cirúrgica.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com compressão medular provocada por metástases por carcinoma prostático.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências gerais

Reações de hipersensibilidade

Imediatamente após a injeção de Neo Decapeptyl LP 22,5 mg raramente foram observadas reações de hipersensibilidade. Casos raros de choque anafilático e de angioedema também foram descritos após administração de triptorrelina. Se for o caso, interromper imediatamente o tratamento com este medicamento e tomar as medidas necessárias.

Transtorno de humor e depressão

Transtornos de humor, até depressão, inclusive (alguns dos quais foram severos) foram relatados durante o tratamento com triptorrelina. Também foram relatados casos raros de ideação suicida ou tentativas de suicídio durante tratamento com outros análogos de GnRH. Portanto, pacientes que apresentam depressão (mesmo em seu histórico médico) deverão ser monitorados atentamente ao administrar Neo Decapeptyl 22,5 mg. Os pacientes ou seus pais e cuidadores deverão ser advertidos sobre o risco de surgimento destes sintomas (e da possibilidade de exacerbação de depressão preexistente).

Convulsões

Foram relatadas convulsões durante tratamento com análogos de GnRH, em particular em mulheres e crianças. Alguns destes pacientes apresentavam fatores de risco para convulsões (como história de epilepsia, tumores intracranianos ou tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por apresentarem risco de reações convulsivas). Contudo, casos de convulsões em pacientes sem fatores de risco deste tipo também foram relatados.

Pacientes tratados com anticoagulantes

Deverá haver cautela em particular em pacientes que recebem anticoagulantes devido ao risco de hematomas no local de injeção.

Outras precauções

Parestesia e enxaquecas severas são raras. Descontinuar o tratamento em casos severos ou recorrentes. Foi relatado um aumento na contagem de linfócitos em pacientes tratados com análogos de GnRH.

Câncer de próstata

Como outros agonistas de GnRH, triptorelina causa um aumento temporário nos níveis circulantes de testosterona durante a primeira semana após a primeira injeção. Isto também é possível se o intervalo entre 2 injeções for de > 24 semanas. Em contraste à redução nos níveis de testosterona após orquiectomia, uma pequena porcentagem de pacientes (<5%) poderá apresentar uma exacerbação temporária dos sinais e sintomas de carcinoma prostático devido ao aumento inicial nos níveis circulantes de testosterona. Na maior parte do tempo, isto se manifesta por uma exacerbação da dor neoplásica, principalmente neuropatia, hematúria e dor óssea, que podem ser controladas por tratamento sintomático. Casos isolados podem se apresentar com uma exacerbação de seus sintomas, como obstrução do ureter ou esfíncter vesical, ou compressão medular por metástases, que pode ser acompanhada por paralisia com ou sem resultado fatal. Caso haja compressão medular ou insuficiência renal, o tratamento padrão destas complicações deverá ser iniciado e, em casos extremos, a orquiectomia emergencial deverá ser considerada. Portanto, o monitoramento cauteloso é essencial durante as primeiras semanas de tratamento, especialmente em pacientes com metástases vertebrais e/ou obstruções do trato urinário. Durante a fase inicial de tratamento, considerar a administração concomitante de um antiandrógeno para compensar o aumento inicial nos níveis séricos de testosterona e prevenir qualquer exacerbação dos sintomas clínicos.

Devido à privação androgênica, o tratamento com análogos da GnRH pode aumentar o risco de anemia. Este risco deve ser avaliado em pacientes tratados e monitorado adequadamente.

Apoplexia hipofisária

Durante a fase pós-marketing, casos raros de apoplexia hipofisária (síndrome clínica resultante de um infarto hipofisário) foram descritos após administração de agonistas da GnRH. Um adenoma hipofisário foi diagnosticado na maioria dos casos. A maioria dos casos ocorreu em até 2 semanas e alguns na hora subsequente à primeira injeção. A apoplexia hipofisária se manifestou subitamente por cefaleias, vômitos, perturbações visuais, oftalmoplegia, alteração do estado mental e às vezes colapso cardiovascular. Nestes casos, uma intervenção imediata do médico é indispensável.

Não se deve administrar um agonista da GnRH no caso de adenoma hipofisário conhecido.

Osteoporose e densidade mineral óssea

A administração de análogos sintéticos de GnRH no tratamento do carcinoma prostático (câncer de próstata) pode provocar uma perda óssea que pode causar uma osteoporose, aumentando assim o risco de fraturas. Assim, a consequência pode ser um falso diagnóstico de metástases ósseas. Atenção em particular deverá ser dada a pacientes com fatores de risco adicionais para osteoporose, como consumo abusivo crônico de álcool, tabagismo, desnutrição, histórico familiar positivo de osteoporose ou tratamento crônico com medicamentos redutores de densidade óssea (como corticosteroides ou anticonvulsivantes).

Risco de diabetes e risco cardiovascular

Os pacientes podem apresentar alterações metabólicas (por exemplo, intolerância a glicose, esteatose hepática) e um risco aumentado de diabetes mellitus, hiperglicemia, e/ou eventos cardiovasculares foram relatados em homens tratados com agonistas de GnRH. Assim, é aconselhado monitorar os pacientes com hipertensão arterial (pressão alta) com alto risco de doença metabólica, incluindo hiperlipidemia (valores elevados de gorduras - colesterol, triglicerídeos ou ambos - no sangue) ou doenças cardiovasculares (doenças relacionadas ao coração) contra este risco durante o tratamento com triptorelina.

Efeito no intervalo QT/QTc

A privação crônica de andrógeno poderá prolongar o intervalo QT. Pacientes com síndrome do QT longo, distúrbios eletrolíticos ou insuficiência cardíaca, portanto, deverão ser monitorados. O uso concomitante de triptorelina com medicamentos conhecidos pelo prolongamento do intervalo QT ou capazes de induzir torsades de pointes, como medicamentos antiarrítmicos classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol), deverá ser avaliado com cautela.

Puberdade precoce central

A monitorização do tratamento com Neo Decapeptyl LP deverá ser feita a partir de consultas clínicas periódicas com avaliação do estágio puberal (Tanner), do crescimento linear, da tolerância ou efeitos adversos e do acompanhamento da idade óssea.

Pode ocorrer sangramento vaginal leve durante as primeiras semanas após a primeira injeção de Neo Decapeptyl LP em meninas. A ocorrência de sangramento menstrual moderado a intenso, ou prolongado, pode indicar falta de eficácia ou erro de medicação.

Hipertensão intracraniana idiopática (HII) / pseudotumor cerebral (PTC)

Foi relatado em pacientes pediátricos em tratamento com agonistas de GnRH, incluindo triptorelina. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de pseudotumor cerebral, incluindo dor de cabeça, dor atrás do olho ou ao movimentar os olhos, zumbido, tontura, náusea, papiledema, visão turva, diplopia e perda de visão (que pode ser irreversível em casos muito raros se a HII/PTC não for diagnosticada e tratada prontamente). Se a HII/PTC for confirmada, trate o paciente de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas e interrompa permanentemente o uso de triptorelina.

Advertências para populações especiais

Uso em Idosos

A segurança e eficácia do medicamento foram demonstradas em uma população idosa de homens com câncer de próstata avançado. Nenhum ajuste de doses foi requerido para diferentes faixas etárias, uma vez que o fármaco é administrado como uma formulação de liberação lenta, onde a etapa limitante para a eliminação é a taxa de liberação, que é muito mais lento do que a taxa de eliminação, o que confere margem de segurança grande de triptorelina.

Insuficiência hepática e insuficiência renal

Após injeção intravenosa de 0,5 mg de triptorelina em pacientes com insuficiência renal moderada (Clcreat 40 mL/min), a triptorelina teve uma meia-vida de eliminação de 6,7 horas, de 7,81 horas naqueles com insuficiência renal grave (Clcreat 8,9 mL/min) e de 7,65 horas naqueles com insuficiência hepática (Clcreat 89,9 mL/min). Em razão das grandes margens terapêuticas da triptorelina e do fato que o Neo Decapeptyl LP 22,5 mg é uma fórmula de liberação retardada de seu princípio ativo, nenhuma adaptação posológica é recomendada em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Na ausência de dados e por medida de segurança, é conveniente evitar a associação de medicamentos hiperprolactinemiantes (estes diminuem a taxa de receptores de LHRH na hipófise), tais como: metoclopramida, fenotiazínicos, butiferas, alfa-metildopa, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, opiáceos e medicamentos a base de estrogênio. Neo Decapeptyl LP não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que aumentem o hormônio prolactina.

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não afeta a absorção da triptorelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, utilizar o produto imediatamente.

Características físicas e organolépticas: frasco-ampola de coloração marrom contendo pó liofilizado branco a ligeiramente amarelo, livre de partículas visíveis, que forma uma suspensão após reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nos casos de câncer de próstata e nos casos de puberdade precoce central em crianças com 2 anos de idade ou mais, com início da PPC antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos, aplicar uma injeção de Neo Decapeptyl LP 22,5 mg por via intramuscular profunda a cada 24 semanas.

Câncer de próstata

A eficácia do tratamento pode ser monitorada pela medição dos níveis séricos de testosterona e antígeno prostático específico (PSA) e com base na avaliação subjetiva (melhora nos sintomas, como dificuldade para urinar, dor neoplásica etc.). Testosterona poderá ser medida imediatamente antes ou após a injeção.

Instruções e recomendações gerais

Neo Decapeptyl é constituído por 1 frasco-ampola de vidro contendo microgrânulos liofilizados e 1 ampola de vidro contendo 2 ml de água para injetáveis.

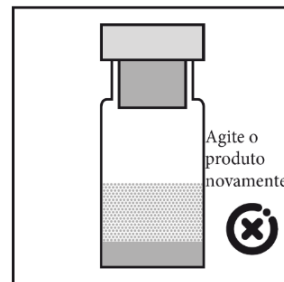
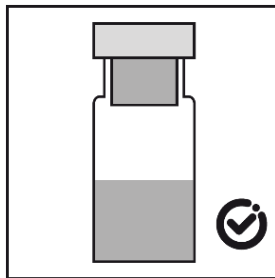
Após reconstituição com 2 ml de água para injetáveis, a suspensão para injeção contém 11,25 mg de triptorrelina por ml.

A suspensão para injeção deverá ser preparada imediatamente antes da injeção. Vide instruções ilustradas em “Modo de usar”.

Neo Decapeptyl deverá ser administrado via intramuscular. O local de injeção deverá ser alterado periodicamente.

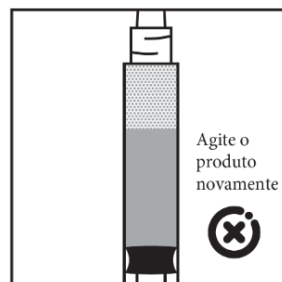
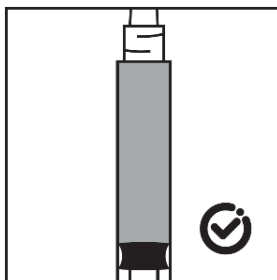
O produto é uma suspensão de micropartículas.

- Neo Decapeptyl é uma suspensão de micropartículas que podem se sedimentar no diluente. Após a reconstituição, o produto deverá ter aspecto homogêneo, espesso e leitoso. Agite o produto novamente caso se sedimente no frasco.



- Caso as partículas se sedimentem na seringa, a agulha poderá ser bloqueada durante a administração. É muito importante injetar o produto em 2 minutos após a reconstituição do frasco.

- Se o produto se depositar na seringa, puxe um pouco de ar de volta para a seringa, agite novamente e expulse o ar (sem preencher a agulha) antes de administrar.



- Utilizar uma agulha 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½”) para o preparo e outra para administração.
- É importante que a injeção seja aplicada seguindo rigorosamente as instruções de preparo.

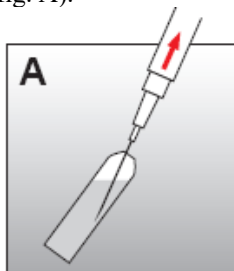
Modo de usar

Por favor, leia as instruções completamente e prepare o paciente antes de iniciar o procedimento de administração do medicamento Neo Decapeptyl.

A preparação deste medicamento e a sua administração devem ser realizadas por profissionais de saúde.

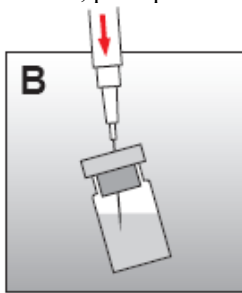
1. Preparo da injeção

- Quebre a ampola de solvente (em sua direção).
- Com o auxílio de uma seringa e uma agulha de 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½”), retire todo o solvente para a seringa (fig. A).



- Coloque a seringa que contém o solvente de lado.
- Pegue o frasco que contém o pó. Retire a tampa plástica do frasco.

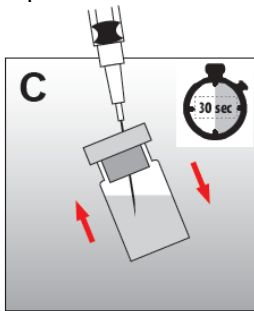
• Pegue a seringa que contém o solvente, insira a agulha na tampa de borracha do frasco e injete lentamente o solvente, para que flua amplamente pela parede do frasco (fig. B).



• As etapas a seguir deverão ser concluídas em uma sequência contínua.

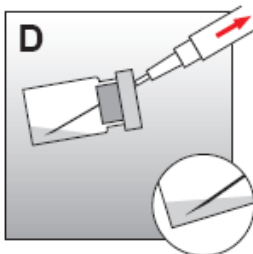
• Retire a seringa para acima do nível de líquido e agite vigorosamente o frasco por 30 segundos. A suspensão deverá ter aspecto leitoso e homogêneo (fig. C). Verifique se nenhum pó permanece no frasco e, se necessário, agite vigorosamente até que o pó tenha desaparecido completamente.

Importante: a mistura não deverá ser realizada com aspiração e expulsão repetidas com a seringa!



• O produto deverá agora ser injetado em 2 minutos (após o processo de reconstituição).

• Retire subsequentemente toda a suspensão injetável para a seringa (fig. D): virar o frasco-ampola de cabeça para baixo e puxar o êmbolo da seringa para retirar toda a suspensão contida no frasco-ampola.



• Retire a agulha utilizada para reconstituição e insira a agulha 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½") na seringa com a suspensão pronta para administração.

Não preencha a agulha com a suspensão após o preparo/reconstituição do medicamento (fig. E).

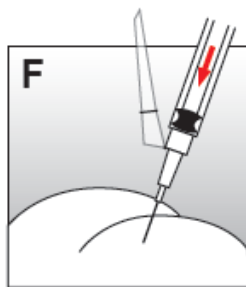
E



2. Injeção

• Uma vez reconstituída, a suspensão deve ser aplicada via intramuscular imediatamente, utilizando a agulha de 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½").

Injete a suspensão injetável de modo relativamente rápido sem interrupção via intramuscular (fig. F).



Assim como outros medicamentos administrados por via intramuscular, o local da injeção deve mudar periodicamente.

A segurança e eficácia de Neo Decapeptyl somente são garantidas na administração por via intramuscular.

3. Após o uso

- Descarte as agulhas em um recipiente reservado para esta finalidade.
- Apenas para uso único. Qualquer suspensão não utilizada deverá ser descartada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os outros agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), a triptorelina provoca uma elevação passageira da concentração de testosterona circulante durante a primeira semana após a primeira injeção, que retornará ao nível normal ou mesmo abaixo ao final da segunda semana. Durante esta elevação inicial do teor de testosterona circulante, uma pequena porcentagem de pacientes (<5%) pode apresentar um agravamento passageiro dos sinais e sintomas do câncer de próstata; que se manifesta na maior parte do tempo por um agravamento das dores cancerosas que podem ser controladas por um tratamento sintomático. Em casos isolados pode ocorrer um agravamento de seus sintomas, seja uma obstrução da uretra ou do esfíncter vesical, ou uma compressão medular por metástases. Os pacientes com problemas devidos a metástases vertebrais e/ou uma obstrução do trato urinário alto ou baixo devem por este motivo ser rigorosamente monitorados durante as primeiras semanas de tratamento.

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados sob tratamento de triptorelina foram atribuídos aos seus efeitos fisiológicos previstos: elevação inicial do teor de testosterona, seguida de uma supressão quase total da testosterona. Entre os efeitos indesejáveis observados em aproximadamente 50% dos pacientes estão os acessos de calor (50%), impotência (4%) e baixa da libido (3%).

A elevação passageira da concentração de testosterona pode provocar um agravamento também passageiro dos sinais e sintomas da doença, entre os quais as dores ósseas, hematúria e obstrução do esfíncter vesical. Casos isolados de compressão medular com cansaço e paralisia dos membros inferiores foram observados (ver “Advertências e Precauções”).

Como os pacientes com câncer da próstata em estágio avançado são em geral idosos e sofrem frequentemente de outras doenças, mais de 90% dos que fizeram parte dos estudos clínicos apresentaram sinais de efeitos indesejáveis. As reações adversas relatadas descritas a seguir, foram consideradas com base no potencial de relação com o medicamento, mas uma relação causal em pacientes com metástase de câncer de próstata é muitas vezes difícil de determinar. Com exceção das reações imunoalérgicas (0,2%) e daquelas no local da injeção (3%), sabe-se bem que a maioria destas reações adversas está relacionada a uma castração bioquímica ou cirúrgica.

Sistemas Frequência	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e < 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)	Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000)	Reação muito rara (< 1/10.000)
Distúrbios vasculares	Hipertensão	-	-	Hipotensão	-
Distúrbios cardíacos	-	Edema periférico	-	Dor torácica	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais	-	Hiperglicemia	Gota, apetite aumentado, apetite diminuído	Ganho de peso anormal	-

Distúrbios gastrointestinais	-	Náusea, vômito, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia	-	Distensão abdominal, boca seca, disgeusia, flatulência	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	-	Bronquite, tosse, dispneia	-	Ortopneia, epistaxe, faringite	-
Distúrbios do sistema nervoso	Parestesia	Tontura, cefaleia, insônia	Letargia, sonolência	Comprometimento da memória, distasia	Síncope
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose	Prurido, erupção cutânea	Acne, alopecia, prurido	Bolha	Reações no local de injeção, como: erupção, eritema e endurecimento. Alopecia
Distúrbios renais e urinários	-	Disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas	Artralgia, dor em extremidade	Espasmos musculares, mialgia, fraqueza muscular	Rigidez articular, inchaço articular, rigidez musculoesquelética, osteoartrite	Dor óssea
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	-	Disfunção erétil, libido diminuída	Ginecomastia, dor na mama, atrofia testicular, dor testicular	Distúrbio da ejaculação	Menarca prematura
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	-	Anemia	-	Púrpura	-
Distúrbios hepatobiliares	-	-	Função hepática anormal (aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada)	-	-
Distúrbios do sistema imunitário	-	-	-	Reação anafilática, hipersensibilidade	-
Distúrbios oculares	-	Conjuntivite, dor ocular	-	Visão turva	-
Distúrbios psiquiátricos	-	Humor alterado	Depressão, irritabilidade	Estado de confusão, humor eufórico, humor deprimido	-
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Sensação de calor, astenia	Dor no local de injeção, fadiga, dor	-	Pirexia, doença semelhante à gripe	Mal-estar, hematoma no local de injeção, hiperidrose
Distúrbios do ouvido e do labirinto	-	-	Tinido	-	-
Investigações	Hemoglobina diminuída	-	Ureia no sangue aumentada	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	-
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. cistos e pólipos)	-	Progressão de neoplasia	-	-	-

Há ainda reações em que a frequência não pode ser determinada em literatura que são as seguintes:

Distúrbios vasculares: palpitações, doença tromboembólica (acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, tromboflebite e trombose venosa profunda).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: nasofaringite e infecção das vias aéreas superiores.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperlipidemia.

Distúrbios endócrinos: apoplexia hipofisária.

Distúrbios do sistema imunitário: angioedema e urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: osteopenia.

Distúrbios do sistema nervoso: convulsão e hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) para população pediátrica.

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade.

Distúrbios gastrointestinais: gastroenterite.

Distúrbios do sistema reprodutor e da mama: hemorragia vaginal e sangramento intermenstrual.

Infecções e infestações: sepse.

- Câncer de próstata

A dor neoplásica pode ser exacerbada por 7 a 10 dias após a primeira injeção, devido ao aumento temporário nos níveis de testosterona (vide "Advertências e precauções"). Esta dor geralmente cessa tão logo o carcinoma responde ao tratamento. O tratamento temporário com um antiandrogênio pode ser considerado.

As reações adversas observadas mais comumente foram sensação de calor (70%), dor óssea (26%) e atrofia genital (12%).

As reações adversas a seguir foram relatadas durante estudos clínicos ou durante farmacovigilância. Estas reações adversas são classificadas com base em sua incidência, como segue: reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento); reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis, com base principalmente em relatos espontâneos de vigilância de mercado).

Classes de órgãos do sistema	Reação muito comum (≥ 1/10)	Reação comum (≥ 1/100 e <1/10)	Reação incomum (≥ 1/1000 e <1/100)	Reação rara (≥ 1/10.000 e <1/1000)
Infecções e infestações		Infecções do trato urinário		
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)		Exacerbação tumoral		
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático			Anemia	Linfadenopatia
Distúrbios do sistema imunitário			Hipersensibilidade (vide também seção "Advertências e precauções")	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hiperuricemia, perda de apetite	Hiperglicemia, <i>diabetes mellitus</i>	
Distúrbios psiquiátricos		Mudança de humor, libido diminuída, depressão	Nervosismo, amnésia, euforia	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia, tontura, insônia	Parestesia, sonolência, perda de consciência	Enxaqueca, disgeusia e hipoestesia

Classes de órgãos do sistema	Reação muito comum (≥ 1/10)	Reação comum (≥ 1/100 e <1/10)	Reação incomum (≥ 1/1000 e <1/100)	Reação rara (≥ 1/10.000 e <1/1000)
Distúrbios oculares		Dor ocular, conjuntivite		Comprometimento visual, papiledema, defeito de campo visual
Distúrbios do ouvido e labirinto			Tinido	
Distúrbios cardíacos				Isquemia do miocárdio
Distúrbios vasculares		Hipertensão	Hipotensão, trombose venosa profunda, embolia pulmonar	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Tosse, dispneia, faringite	Rinite	
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, náusea, constipação, diarreia, dispepsia	Vômito, tenesmo retal, refluxo gastroesofágico, prurido anal	
Distúrbios hepatobiliares		Função hepática anormal	Hepatite colestática	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Hiperidrose, alopecia, eczema, dermatite bolhosa	Urticária, reações de fotossensibilidade
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea (26%)	Dor nas costas, dor em extremidade, artralgia, mialgia, espasmos musculares	Osteoartrite, fraqueza muscular	Fratura patológica, compressão de disco intervertebral
Distúrbios renais e urinários		Disúria, retenção urinária	Polaciúria, noctúria, distúrbio uretral, incontinência urinária, dor renal, hematúria, comprometimento renal	
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Atrofia genital (12%)	Disfunção erétil, ginecomastia, dor na mama	Distúrbios prostáticos, distúrbios testiculares, inflamação da mama	Dor perineal
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Sensação de calor (70%)	Dor, fadiga, dor torácica, astenia, edema periférico, dor no local de injeção	Mal-estar, inflamação no local de injeção, reação no local de injeção	
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos			Complicação pós-procedimento	
Investigações		Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Ureia no sangue aumentada, peso aumentado	

A literatura ainda cita as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: convulsões e prolongamento do intervalo QT (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos com sinais ou sintomas decorrentes de dosagem excessiva. As experiências em animais mostram que nenhum outro efeito se manifesta fora o efeito terapêutico previsto na concentração dos hormônios sexuais e no sistema reprodutor, mesmo em doses mais elevadas de triptorelina.

No entanto, caso ocorra superdose, a terapia deve ser descontinuada imediatamente e o tratamento de suporte e sintomático apropriado deve ser administrado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0120

Farmacêutica Responsável: Ana Cristina Apparicio Porcino - CRF-SP nº 43.132

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Debiopharm Research & Manufacturing S.A.

Martigny - Suíça

Importado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0518593/14-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
05/03/2015	0199381/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9.O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS 1.INDICAÇÕES 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
25/09/2015	0857979/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP COMPOSIÇÃO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS COMPOSIÇÃO 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
18/04/2017	0650070/17-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP e VPS III – DIZERES LEGAIS (Alteração de endereço e CNPJ da matriz)	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/12/2018	1202247/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	0995635/14-2	MEDICAMENTO NOVO – Atualização de Especificações e Métodos Analíticos	20/08/2018	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
03/09/2019	2104005/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2019	0637773/19-4	11005 – RDC 73/2016 - NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	22/07/2019	VP III – DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
13/05/2020	1500825/20-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2018	0816890/18-3	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	13/04/2020	VP RESTRIÇÃO DE USO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS RESTRIÇÃO DE USO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2021	3736890/21-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
28/09/2022	4750930/22-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2022	4631063/22-1	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III – DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
16/10/2023	1102073/23-7	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
15/01/2024	0048021/24-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/01/2025	0117277/25-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
15/08/2025	1083856/25-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2025	0543460/25-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	07/07/2025	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
08/10/2025	1337617/25-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg
28/01/2026	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2023	0270684/23-9	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	D.O.U 29/12/2025	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 22,5 mg