

NEO DECAPEPTYL LP
(embonato de triptorreline)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para suspensão injetável
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: frasco-ampola contendo microgrânulos liofilizados + diluente x 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola (microgrânulos liofilizados) contém:

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

Este medicamento é destinado ao tratamento da neoplasia maligna da próstata hormônio dependente em estágio avançado. Neo Decapeptyl LP pode ser usado como tratamento alternativo quando a orquiectomia ou a administração de estrógenos não são indicados ou não são aceitos pelo paciente.

Um efeito favorável do medicamento é mais claro e mais frequente quando o paciente não tiver recebido anteriormente outro tratamento hormonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo realizado, 20 pacientes sofrendo de câncer de próstata avançado receberam uma única injeção intramuscular de pamoato de triptorrelina LP 11,25 mg planejada para induzir e manter uma castração farmacológica por no mínimo 3 meses. A cada paciente foi administrada uma das duas diferentes formulações (DLGSD-3-95-21 – pamoato de triptorrelina LP 11,25 mg:1/1:polímero lactídeo 75:glicolídeo 25 e DLGSD-3-95-22 – pamoato de triptorrelina LP 11,25 mg:1/3: polímero lactídeo 50:glicolídeo 50, 2/3: polímero lactídeo 75:glicolídeo 25) e foram monitorados atentamente pelos 3 meses seguintes. O objetivo do estudo foi: (1) determinar se uma injeção intramuscular de uma nova formulação de pamoato de triptorrelina LP 11,25 mg seria capaz de induzir uma castração e manter os níveis plasmáticos de testosterona nas faixas de castração (<1,735 nmol/L) até 3 meses após a injeção; (2) avaliar a farmacocinética da triptorrelina; (3) avaliar a melhora potencial da dor e da disúria; (4) avaliar a tolerância local e geral bem como a ocorrência de possíveis eventos adversos. Os resultados do estudo indicam que ambas as formulações de 3 meses são seguras e capazes de induzir os níveis de castração da testosterona dentro de 28 dias e mantê-los pelos dois meses seguintes. A biodisponibilidade da formulação DLGSD-3-95-21 tende a ser maior (C_{max} mais elevada, AUC_{0-84} dias maior e nenhum ponto dos dados abaixo do LOD) que aquela da DLGSD-3-95-22. Isto pode, no mínimo parcialmente, explicar o início mais rápido da castração observada após a DLGSD-3-95-21 e a sua tendência para manter níveis menores de testosterona durante o terceiro mês. Em termos de resultados clínicos finais, ambas as formulações são semelhantes, embora uma conclusão definitiva não possa ser estabelecida devido ao número relativamente pequeno de pacientes pesquisados neste estudo piloto.

Estudo multicêntrico, randomizado, controlado, com pacientes apresentando carcinoma de próstata avançado, foi realizado para comparar o perfil farmacodinâmico e eficácia equivalente da triptorrelina nas apresentações de depósito com dose referência de 3,75 mg mensal ou dose testada de 11,25 mg trimestral, por período de terapêutica de 9 meses. Cento e sessenta e dois (162) dos 166 pacientes (97,6%) no grupo da formulação de 3 meses tiveram níveis de testosterona abaixo do nível de castração no dia 29, enquanto 147 dos 159 pacientes (92,5%) no grupo da formulação de 1 mês tiveram os níveis de testosterona abaixo do nível de castração no dia 29. A estimativa de ponto e o intervalo de confiança (IC) bilateral de 95% da diferença nos índices de castração foram de 5,1% (-1,1%, 13,8%). A manutenção do índice de castração foi de 94,1% para o grupo da formulação de 3 meses e de 95,3% para o grupo da formulação de 1 mês. A estimativa de ponto e o IC bilateral de 95% para a diferença nos índices de manutenção foram de -1,2% e (-6,3%; 3,9%). Os resultados do estudo mostram conclusivamente que a formulação de 3 meses do pamoato de triptorrelina é no mínimo tão eficaz quanto a formulação de 1 mês em atingir a castração química no dia 29 do tratamento e em manter a castração do 2º ao 9º meses. Além disso, a dessensibilização dos receptores da gonadotrofina pituitária foi completa depois de 84 dias de exposição à triptorrelina, como ilustrado pela ausência do aumento nos níveis séricos de LH e FSH em ambos os grupos de tratamento indicando claramente que o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal foi completamente paralisado. Os escores de dor óssea permaneceram inalterados durante todo o estudo em ambos os grupos de tratamento. Os níveis do PSA diminuíram pelo dia 85 e a porcentagem média de dias em que foram utilizados analgésicos diminuiu pelo dia 57 e similarmente para ambos os grupos de tratamento. A diminuição na porcentagem média de dias em que foram utilizados analgésicos foi mantida durante todo o estudo. Isto indica que os pacientes em ambos os grupos de tratamento usaram menos analgésicos após o início do tratamento. Os resultados farmacocinéticos da análise da triptorrelina mostram que o acúmulo de triptorrelina não ocorreu em pacientes sendo tratados com a formulação de 3 meses ou com a formulação de 1 mês do pamoato de triptorrelina. No grupo de formulação de 3 meses, 171 pacientes (98,3%) relataram 1409 eventos adversos e no grupo de formulação de 1 mês, 163 (94,8%) dos pacientes relataram 1311 eventos adversos. Em cada um dos grupos da formulação de 3 meses e de 1 mês, 13 pacientes morreram. Nenhum dos pacientes no grupo da formulação de 3 meses e um paciente no grupo da formulação de 1 mês, foram retirados devido a eventos adversos sérios. Dezesete pacientes no grupo da formulação de 3 meses e 25 pacientes no grupo da formulação de 1 mês tiveram eventos adversos sérios durante o estudo. Os índices de eventos adversos, eventos adversos sérios e mortes foram similares para ambos os grupos de tratamento. Não houve nenhuma alteração substancial nos dados laboratoriais ou nos sinais vitais da linha basal ao término. Houve um notável aumento no peso médio de cerca de 5 kg em ambos os grupos de tratamento. A tolerância local na região da injeção foi muito boa. Em conclusão, os resultados do estudo demonstram que a formulação de 3 meses do pamoato de triptorrelina é no mínimo tão eficaz quanto a formulação de 1 mês em atingir e manter o nível de castração da testosterona sem a estimulação dos níveis do LH e do FSH em pacientes com câncer de próstata avançado. Os perfis de segurança das duas formulações do pamoato de triptorrelina são similares e o pamoato de triptorrelina foi bem tolerado. Estudo semelhante foi realizado por Teillac e colaboradores com o mesmo objetivo, incluindo 121 pacientes com carcinoma de próstata, e concluiu-se que os tratamentos com as duas formulações de triptorrelina (mensal e trimestral) são equivalentes.

Internal Report. Documento 05. Relatório de Experimentação Terapêutica. Parte II. Pesquisa Clínica Fase III e IV. Eficácia e tolerabilidade das novas formulações de liberação prolongada da triptorelina (pamoato de triptorelina 11,25 mg 1 ciclo de 3 meses) para induzir uma castração farmacológica nos pacientes sofrendo de carcinoma de próstata. Estudo DEB-95-TRI-01. Realizado por Institute N I Pirogov, Bulgária, 1996. Teillac P, Heyns CF, Kaisary AV, et al. Pharmacodynamic equivalence of a decapeptyl 3-month SR formulation with the 28-day SR formulation in patients with advanced prostate cancer. Horm Res 2004;62:252-258.

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 conseqüentemente, 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 também 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 triptorelina, cerca de 3 horas após a injeção.

Além disso, após uma fase de decréscimo que continua durante o primeiro mês, os níveis de triptorelina 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 é de 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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 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

Dos casos isolados de agravamento, mais frequentemente transitórios foram relacionados sintomas clínicos (dores ósseas em particular) a partir da instituição do tratamento. Eles justificam uma supervisão médica particularmente cuidadosa durante as primeiras semanas de tratamento, especialmente nos pacientes portadores de uma obstrução das vias excretoras e nos doentes apresentando metástases vertebrais (vide “Reações Adversas”). Pela mesma razão, a administração do tratamento nos pacientes apresentando sinais premonitórios de compressão medular deve ser cuidadosamente avaliada.

Pode ser útil verificar periodicamente a testosteronemia que não deve ser superior a 1 ng/mL.

A resposta terapêutica pode ser avaliada em nível ósseo por exame cintilográfico e/ou escanográfico; em nível prostático, a resposta será apreciada por (outro exame clínico e toque retal) ultrassonografia e/ou por exame escanográfico.

Um 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), hiperlipidemia (valores elevados de gorduras - colesterol, triglicérides ou ambos - no sangue) ou doenças cardiovasculares (doenças relacionadas ao coração) contra este risco durante o tratamento com triptorelina.

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 ocorrer um falso diagnóstico de metástases ósseas.

Transtornos do humor e da depressão

As variações de humor e até depressões (em casos severos) foram relatados durante o tratamento com triptorelina. Os pacientes que sofrem de depressão (mesmo em seu histórico familiar) devem ser cuidadosamente observadas durante a utilização deste medicamento.

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 visual, alteração do estado mental e, às vezes, colapso cardiovascular.

A intervenção médica imediata é indispensável.

Na maioria dos pacientes, já houve um edema hipofisário. Não é necessário administrar o agonista de LHRH em casos de edema hipofisário conhecido.

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 triptorelina 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 triptorelina 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 triptorelina. 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, fenotiazídicos, 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 triptorelina é co-administrada 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 triptorelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco-ampola de Neo Decapeptyl contém Pó liofilizado branco ou quase branco, livre de partículas visíveis, que forma uma suspensão após reconstituição. 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 24 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.

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 três meses.

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

Modo de usar

Com o auxílio da seringa e de uma agulha de 20 a 21 gauges, remover o diluente da ampola e injetar no frasco-ampola contendo os microgrânulos. Agitar levemente até que seja obtida uma suspensão homogênea. Virar o frasco-ampola de cabeça para baixo e puxar o êmbolo da seringa para retirar toda a suspensão contida no frasco-ampola. Montar a agulha de injeção de calibre mínimo 8 na seringa com a suspensão pronta.

Uma vez reconstituída, a suspensão deve ser aplicada imediatamente, por via intramuscular profunda.

A preparação deste medicamento deve ser realizada por profissionais da saúde.

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

Assim como outras drogas administradas por via intramuscular, o local da injeção deve mudar periodicamente.

A segurança e eficácia de Neo Decapeptyl LP somente é garantida na administração por via intramuscular.

A duração do tratamento deve ser a critério médico.

Nota

1. Utilizar agulha de calibre no mínimo 8 e comprimento adequado, variando de acordo com a compleição do paciente.

2. É importante que a injeção seja praticada rigorosamente seguindo as instruções. Toda injeção defeituosa, levando a uma perda de uma quantidade de suspensão superior àquela que normalmente resta no dispositivo utilizado para injeção, deve ser anotada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): Início do tratamento (vide “Advertências e Precauções”): uma exacerbação dos sintomas urinários, das dores ósseas de origem metastática ou de sintomas relativos a uma compressão medular por metástase vertebral é algumas vezes observada na vigência

do aumento inicial e transitório dos níveis plasmáticos da testosterona no início do tratamento. As reações adversas mais frequentemente relatadas (ondas de calor, diminuição da libido e impotência) estão relacionadas com a diminuição dos níveis plasmáticos da testosterona como consequência da ação farmacológica do produto, e são semelhantes àquelas observadas com os outros análogos do GNRH. Fenômenos alérgicos (*rash*, prurido), aparecimento de hipertensão arterial, de distúrbios gastrointestinais e de ginecomastia foram assinalados. Alguns casos de reação local ao nível da região da injeção foram relatados.

Sistemas	Frequência	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e < 1/10)
Cardiovascular		Hipertensão	Edema periférico, dor no peito
Endócrino metabólico		Ondas de calor	Aumento da fosfatase alcalina, hiperglicemia
Gastrointestinal	-	-	Náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação, diarreia, indigestão, perda do apetite
Respiratório	-	-	Bronquite, tosse, dispneia, faringite
Neurológico	-	-	Tontura, cefaleia, insônia
Dermatológico	-	-	Dor no local da aplicação, prurido, <i>rash</i> cutâneo
Renal		Aumento da ureia	Disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário
Musculo esquelético		Dor óssea	Artralgia, dor lombar, dor nos membros, câimbras
Reprodutivo	-	-	Atrofia testicular, disfunção erétil, ginecomastia, dor mamária, redução da libido
Hematológico		Queda da hemoglobina	Anemia
Hepático	-	-	Alteração da função hepática
Oftálmico	-	-	Conjuntivite, dor ocular
Psiquiátrico	-	-	Alteração do humor
Outros		Quadro gripal	Fadiga, dor, aumento do tumor

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

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

Endócrino metabólico: hiperlipidemia e apoplexia hipofisária.

Imunológico: sepsis, angioedema e urticária.

Musculosquelético: osteopenia.

Neurológico: convulsão.

Psiquiátrico: ansiedade

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0120

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

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 por:

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

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	<p>VP</p> <p>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?</p> <p>VPS</p> <p>1.INDICAÇÕES 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE</p>	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 11,25 mg
25/09/2015		10451 – MEDICAMENTO NOVO –	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>COMPOSIÇÃO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE</p>	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável

	0857979/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS COMPOSIÇÃO 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS		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	-	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

NEO DECAPEPTYL
(embonato de triptorreline)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para suspensão injetável
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: frasco-ampola contendo microgrânulos liofilizados + diluente x 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 injeção.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- Neoplasia maligna da próstata (câncer de próstata) hormônio dependente em estágio avançado. Também é indicado como tratamento alternativo quando a orquiectomia ou a administração de estrógenos não são indicados ou não são aceitos pelo paciente;
- 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

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 dia¹.

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.

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 tratamento².

No mês 6, 93,2% dos pacientes apresentaram níveis de LH pré-púberes ($LH \leq 5$ UI/L) após estimulação com Neo Decapeptyl[®] LP, 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 a droga 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 CPP².

- 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) 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 $t_{máx}$ foi de 3 (2-12) horas e a $C_{máx}$ (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 meia-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 triptorelina 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

Este medicamento é contraindicado em pacientes que apresentem:

- Hipersensibilidade (alergia) a quaisquer dos componentes de sua fórmula;
- Hipersensibilidade em relação ao hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) ou hormônio liberador de gonadotropina (GnRH).

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

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

Parestesias e enxaquecas graves são raras, entretanto, nos casos graves ou recorrentes, interromper o tratamento.

Um cuidado especial é indicado em relação aos pacientes tratados com anticoagulantes em função do risco de hematoma no local da injeção.

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 enxaquecas, 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.

Assim como os outros agonistas da LHRH, a triptorrelina provoca uma elevação passageira do teor de testosterona circulante durante a primeira semana após a primeira injeção da fórmula com liberação retardada do princípio ativo. O que é igualmente possível se o intervalo entre 2 injeções é maior que 24 semanas. Contrariamente à queda do teor de testosterona após uma orquiectomia, uma pequena porcentagem de pacientes (<5%) pode apresentar um agravamento passageiro dos sinais e sintomas do carcinoma prostático em razão da elevação inicial da concentração de testosterona

circulante. O que se manifesta na maioria das vezes por um agravamento das dores decorrentes do câncer, principalmente por uma neuropatia, uma hematúria e dores ósseas que podem ser controladas com um tratamento sintomático. Casos isolados podem apresentar um agravamento de seus sintomas, seja por obstrução da uretra ou do esfíncter vesical, ou por compressão medular por metástases, que pode ser acompanhada de paralisias com ou sem resultados fatais. É indispensável que ocorra durante as primeiras semanas de tratamento um monitoramento clínico, especialmente em pacientes que sofrem de metástases vertebrais e/ou obstruções das vias urinárias.

Caso ocorra uma compressão medular ou uma insuficiência renal, deve-se começar um tratamento padrão para estas complicações e considerar em última instância uma orquiectomia urgente.

Durante a fase inicial do tratamento, deve-se considerar a administração concomitante de um antiandrógeno para compensar a elevação inicial do teor sérico de testosterona e evitar o agravamento da sintomatologia clínica.

A administração de análogos da LHRH sintéticos no tratamento do carcinoma prostático 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.

Diabetes *mellitus* e hiperglicemia podem ocorrer em homens em uso de análogos de LHRH, sendo recomendada a seguimento rigoroso desses pacientes.

Doença cardiovascular (infarto do miocárdio, derrame cerebral e morte súbita) pode ocorrer em homens recebendo análogos de LHRH, e devem ser cuidadosamente monitorizados.

Alterações de humor, incluindo depressão foram reportadas. Pacientes com depressão conhecida devem ser monitorados de perto nesse período.

A monitorização do tratamento com Neo Decaptyl 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.

Advertências para populações especiais

Uso em Idosos

A segurança e eficácia da droga 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 (Cl_{creat} 40 mL/min), a triptorelina teve uma meia-vida de eliminação de 6,7 horas, de 7,81 horas naqueles com insuficiência renal grave (Cl_{creat} 8,9 mL/min) e de 7,65 horas naqueles com insuficiência hepática (Cl_{creat} 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, 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.

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não afeta a absorção da triptorelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco-ampola de Neo Decapeptyl LP 22,5 mg contém pó liofilizado levemente amarelado, que forma uma suspensão após reconstituição.

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.

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 neoplasia maligna da próstata (câncer de próstata) hormônio dependente em estágio avançado e como tratamento alternativo quando a orquiectomia ou a administração de estrógenos não são indicados ou não são aceitos pelo paciente; 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.

Modo de usar

Com o auxílio da seringa, remover o diluente da ampola e injetar no frasco-ampola contendo os microgrânulos. Agitar levemente até que seja obtida uma suspensão homogênea. Virar o frasco-ampola de cabeça para baixo e puxar o êmbolo da seringa para retirar toda a suspensão contida no frasco-ampola. Montar a agulha de injeção na seringa (calibre no mínimo 0,8 mm – agulha 21G) com a suspensão pronta. Uma vez reconstituída, a suspensão deve ser aplicada imediatamente, por via intramuscular profunda.

A preparação deste medicamento deve ser realizada por profissionais da saúde.

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

Notas

1. Utilizar agulha de calibre no mínimo 0,8 mm (agulha 21G) e comprimento adequado variando de acordo com a compleição do paciente.
2. É importante que a injeção sob a forma de liberação prolongada seja aplicada seguindo rigorosamente as instruções. Toda injeção defeituosa, levando à perda de uma quantidade de suspensão superior àquela que normalmente resta no dispositivo utilizado para injeção, deve ser anotada.

A duração do tratamento deve ser a critério médico.

A segurança e eficácia de Neo Decapeptyl LP somente é garantida na administração por via intramuscular.

Assim como outras drogas administradas por via intramuscular, o local da aplicação deverá ser alternado periodicamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os outros agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), a triptorrelina 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 triptorrelina 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.

Frequência 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)	Reação muito rara (< 1/10.000)
Cardiovascular	Hipertensão	Edema periférico	-	Hipotensão, dor torácica	-
Endócrino metabólico	Ondas de calor	Hiperglicemia	Gota, aumento de apetite	Ganho de peso	-
Gastrointestinal	-	Náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação, diarreia, indigestão, perda do apetite	-	Distensão abdominal, boca seca, disgeusia, flatulência	-
Respiratório	-	Bronquite, tosse, dispneia	-	Ortopneia, epistaxe, faringite	-
Neurológico	Parestesia em membros inferiores	Tontura, cefaleia, insônia	Parestesia	Prejuízo na memória	Síncope
Dermatológico	Hiperidrose	Dor no local da aplicação, prurido, rash cutâneo	Acne, alopecia, prurido	Flictena	Reações no local da aplicação, como: erupção, eritema, hematoma e endurecimento. Alopecia ou queda de cabelo.
Renal	-	Disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário	Aumento da ureia	-	-
Musculoesquelético	Dor lombar	Artralgia, dor lombar, dor nos membros,	Câimbras, mialgia, fraqueza muscular	Rigidez articular, edema articular, rigidez muscular, osteoartrite	Dor óssea
Reprodutivo	-	Disfunção erétil, redução da libido	Ginecomastia, dor mamária, atrofia testicular, dor testicular	Falha na ejaculação	Menarca precoce
Hematológico	Queda da hemoglobina	Anemia	-	Púrpura	-
Hepático	-	-	Alteração da função hepática (AST, ALT aumentadas)	Aumento da fosfatase alcalina	-
Imunológico	-	-	-	Anafilaxia, reação de hipersensibilidade	-

Oftálmico	-	Conjuntivite, dor ocular	-	Visão borrada	-
Psiquiátrico	-	Alteração do humor	Depressão, irritabilidade	Confusão mental, euforia, desânimo	-
Outros	Astenia	Fadiga, dor, aumento do tumor	Zumbido, letargia, sonolência,	Febre, quadro gripal, distasia	Mal estar, sudorese, sensação de calor, astenia

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

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

Endócrino metabólico: hiperlipidemia e apoplexia hipofisária.

Imunológico: sepsis, angioedema e urticária.

Musculoesquelético: osteopenia.

Neurológico: convulsão.

Psiquiátrico: ansiedade.

Respiratório: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior.

Gastrointestinal: gastroenterite.

Reprodutivo: sangramento vaginal leve, sangramento menstrual.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0120

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

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

Importado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

Fabricado por:

Debiopharm Research & Manufacturing S.A.

Martigny - Suíça

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

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

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 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	<p>VP</p> <p>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?</p> <p>VPS</p> <p>1.INDICAÇÕES 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS 10.SUPERDOSE</p>	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 22,5 mg
25/09/2015		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>COMPOSIÇÃO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP e VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 22,5 mg

	0857979/15-2	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					DIZERES LEGAIS VPS COMPOSIÇÃO 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS		
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 22,5 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 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 22,5 mg
13/05/2020	-	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 RESTRICÇÃO 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	VP/ VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável 22,5 mg

							<p>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 RESTRICÇÃO 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</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--