NEO DECAPEPTYL

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Pó liofilizado para suspensão injetável

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: frasco-ampola contendo micrograânulos liofilizados + diluente x 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola (micrograânulos liofilizados) contém:
embonato de triptorrelina (equivalente a 3,75 mg de triptorrelina).....5,6 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 de:
- 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 frequente quando o paciente não tiver recebido anteriormente outro tratamento hormonal;
- 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;
- É também utilizado em Técnicas de Reprodução Assistida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A análise da resposta histológica do carcinoma de próstata tratado com injeção intramuscular mensal de triptorrelina foi avaliada através de biópsias prostáticas por agulha, realizadas em 20 pacientes após 24 horas da injeção, em 10 pacientes após 7 dias e em 10 pacientes após 30 dias da injeção, evidenciando-se diminuição da atividade proliferativa e atividade apoptótica.
Os estudos de farmacocinética e farmacodinâmica realizados em pacientes com carcinoma de próstata demonstram que a dose mensal da triptorrelina suprime a hipófise por período de pelo menos 50 dias. Em dois estudos grandes, incluindo respectivamente 91 e 41 pacientes portadores de carcinoma de próstata avançado, as taxas de respostas parciais foram obtidas em 41 a 50 % dos pacientes tratados com a injeção mensal de triptorrelina, e doença estável foi obtida em 37 a 44% dos pacientes. A redução das massas tumorais prostáticas em mais de 50% a partir de avaliação por ultrassonografia ou tomografia computadorizada também foi observada. Entretanto, a melhora objetiva das metástases ósseas foi variada, e observada em 14 a 39% dos pacientes.
Quando são comparados os efeitos terapêuticos da triptorrelina com a orquiectomia bilateral, observamos a mesma eficácia terapêutica nos dois grupos, com menores eventos adversos e maior aceitação pelo paciente com a triptorrelina. Em estudo clínico randomizado, as taxas de resposta obtidas pelo tratamento com triptorrelina de aplicação mensal (liberação de dose de 100 mcg/dia) foram comparáveis às obtidas com a orquiectomia em 79 pacientes com carcinoma de próstata avançado. As taxas de respostas parciais foram de 50 e 41% em pacientes tratados com triptorrelina ou orquiectomia, respectivamente; doença estável foi observada em 37% e 40%, respectivamente. Dos pacientes com metástases ósseas, melhora objetiva ocorreu em 39% dos pacientes tratados com triptorrelina e 35% nos tratados com orquiectomia. Os efeitos adversos da privação de testosterona foram observados com a mesma frequência nos dois grupos.

Outro estudo comparando a utilização de triptorrelina com a orquiectomia foi realizado por Botto, com 80 pacientes apresentando carcinoma de próstata avançado, com seguimento de 12 meses. O grupo tratado com a triptorrelina apresentou melhora dos sintomas urinários mais marcada, mais rápida e prolongada. A redução de volume da próstata ocorreu nos dois grupos, mas de maneira mais acentuada com a triptorrelina. ($p<0.05$). A sobrevida foi semelhante nos dois grupos.
Em outro estudo realizado por Parmar e colaboradores, foram analisados 104 pacientes randomizados entre os seguintes grupos de tratamento: grupo 1 - D-Trp-6-LHRH e grupo 2- orquiectomia. As características dos pacientes previamente ao tratamento eram semelhantes entre os dois grupos e os níveis de testosterona 1 mês após o tratamento indicavam níveis compatíveis com castração nos dois grupos.
Quarenta e seis pacientes (83%) no grupo da D-Trp-6-LHRH e 40 (82%) no grupo submetido à orquiectomia apresentaram resposta parcial ou doença estável após 3 meses . Não houve nenhuma diferença significante entre os grupos para resposta ou sobrevida. Três pacientes no grupo de D-Trp-6-LHRH tiveram reação tipo “flare” nos primeiros 10 dias de tratamento, que se solucionaram ao final de 4 a 8 semanas.
A incidência de ondas de calor, libido diminuída e impotência foram semelhantes em ambos os grupos. O estudo corrobora com a indicação da triptorrelina como opção segura e eficaz para a orquiectomia nos pacientes com carcinoma de próstata avançado, assim como os dados de diversos outros estudos.
Em estudo revisando os diferentes tratamentos hormonioterápicos que levam à supressão androgênica em pacientes com carcinoma de próstata, incluindo a leuprolida, a goserelina, a triptorrelina, e a histrelina, concluiu-se que a triptorrelina mantém os níveis de testosterona adequadamente baixos à terapêutica de castração em comparação aos outros agentes.
O tratamento combinado da triptorrelina com outros agentes antiandrogênicos para levar ao bloqueio androgênico completo vem sendo também objeto de diversos estudos, demonstrando a possibilidade de controle ou possível cura em longo prazo do carcinoma de próstata localizado. Estudo realizado com 57 paciente por Labrie e colaboradores com seguimento de 5 anos, os pacientes que receberam o tratamento de triptorrelina em associação à flutamida por período de 3,5 a 6,5 anos apresentaram taxa de não falência terapêutica de 95%.
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: cefaléias (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 pêlos pubianos; e em meninos observou-se a diminuição do crescimento dos pêlos 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 pêlos 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 as mesmas apresentavam adequada auto-estima e não apresentavam problemas psicossociais graves.
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.
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.
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 dismenorréia 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 também 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 álgicos 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 ($p<0,05$).

Szende B, Lovász S, Farid P, et al. Apoptosis in prostatic carcinomas after short-term treatment with decapeptyl. Ann N Y Acad Sci 2003;1010:784-788.
Gonzalez-Barcena D, Perez-Sanchez PL, Graef A, et al. Inhibition of the pituitary-gonadal axis by a single intramuscular administration of D-Trp6-LHRH (Decapeptyl) in a sustained-release formulation in patients with prostatic carcinoma. The Prostate 1989;14:291-300.
Boccardo F, Giuliani L, Santi L. D-Trp-6-LH-RH treatment of advanced prostatic cancer (letter). Lancet 1986;1:621.
Parmar H, Phillips RH, Lightman SL, et al. Randomised controlled study of orchidectomy vs long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. Lancet 1985; 2:1201-1205.
DRUGDEX® Evaluations. TRIPTORELIN.
Botto H, Richard F, Mathieu F, et al. Decaptetyl in the treatment of metastatic prostatic cancer. Comparative study with pulpectomy. Prostate Cancer, Part A: Research, Endocrine treatment, and Histopathology, pages 199-206, 1987, Alan R Liss, Inc..
Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al. Orchiectomy versus longacting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. Brit J Urol 1987;59:248-254.
De Sy WA, De Meyer JM, Casselman J, et al. A comparative study of a long acting luteinizing hormone releasing hormone agonist (decapeptyl) and orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Acta Urol Belg 1986;54(2):221-229.
Lepor H. Comparison of single-agent androgen suppression for advanced prostate cancer. Rev Urol 2005;7(5):S3-S12.
Labrie F, Candas B, Gomez JL. Can combined androgen blockade provide long-term control possible cure of localized prostate cancer? Urology 2002;60:115-119.
Boucekkine C, Blumberg-Tick J, Roger M, et al. O tratamento da puberdade precoce central pela triptorrelina de liberação prolongada. Arch Pediatr 1994;1:1127-1137.
Xhrouet-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, Brami C, et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization combining administration of gonadotrophins and blockade of the pituitary with D-Trp^{6}-LHRH microcapsules: pilot studies with two protocols. Human Reprod 1988;3(2):235-239.
Vercellini P, Crosignani PG, Imparato 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A triptorrelina 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 triptorrelina 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.

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

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 $C_{máx}$ é de 1359,9 ng/l, o $T_{máx}$ 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 quaisquer dos componentes de sua fórmula.
Neo Decapeptyl não deve ser aplicado em caso de comprovada independência hormonal ou após castração cirúrgica.
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.

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 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

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, triglicerídeos ou ambos - no sangue) ou doenças cardiovasculares (doenças relacionadas ao coração) contra este risco durante o tratamento com triptorrelina.
A administração de análogos sintéticos do LH-RH 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 triptorrelina. 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 LH-RH. A maioria dos casos ocorreram em 2 semanas, algumas horas após a primeira injecção.
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 LH-RH em casos de edema hipofisário conhecido.

Câncer da próstata
Início do tratamento: casos isolados de agravamento, de caráter transitório, nos sintomas clínicos como dores ósseas, foram relatados durante o tratamento. Recomenda-se uma vigilância médica cuidadosa principalmente durante as primeiras semanas de tratamento, especialmente nos pacientes portadores de uma obstrução das vias excretoras e aqueles apresentando metástases vertebrais. Pela mesma razão, as pessoas que apresentam sinais premonitórios de compressão medular devem ser cuidadosamente avaliadas.
Pode ser útil verificar periodicamente a dosagem do hormônio testoterona, 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.

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 amenorréia 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 à 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 “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.

Leiomiomas uterinos
Durante o tratamento do leiomioma uterino, os tamanhos do útero e do mioma devem ser medidos (ou acompanhados) por ultra-sonografia regularmente.

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

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, fenotiazídicos, butiferonas, alfametildopa, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, opiácios e medicamentos a base de estrogênio. Neo Decapeptyl não deve seradministrado concomitantemente com medicamentos que aumentem o hormônio prolactina.
Quando a triptorrelina 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 triptorrelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco-ampola de Neo Decapeptyl contém pó liofilizado branco ou 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 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

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

Modo de usar
Com o auxílio de uma seringa e 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 no mínimo 8, na seringa com a suspensão pronta.
Uma vez reconstituída, a suspensão deve ser aplicada imediatamente 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 somente é garantida na administração por via intramuscular.

Câncer da próstata
A dose usual consiste de uma injeção intramuscular profunda de Neo Decapeptyl a cada 28 dias. A duração do tratamento deve ser a critério médico.

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.

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

Frequência / Sistema	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, *rash* cutâneo
Renal	Aumento da ureia	Disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário
Musculo esquelético	Dor óssea	Artralgia, dor lombar, dor nos membros, câimbras, fraqueza nos membros inferiores
Reprodutivo	Pequeno sangramento genital (sexo feminino)	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.
Musculoesquelético: osteopenia.
Reprodutivo: secura vaginal
Neurológico: convulsão.
Psiquiátrico: ansiedade

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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 triptorrelina. 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

Importado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Via Dutra, Km 222,2Guarulhos - SP
CNPJ 60.659.463/0001-91
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Debiopharm Research & Manufacturing S.A.
Martigny - Suíça

Embalado por:
Biosintética Farmacêutica Ltda.
São Paulo – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/09/2015.

NEO DECAPEPTYL

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 micrograânulos liofilizados + diluente x 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola (micrograânulos liofilizados) contém:
embonato de triptorrelina (equivalente a 11,25 mg de triptorrelina) ..... 16,8 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. Dezessete 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 triptorrelina (pamoato de triptorrelina 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, Bulgaria, 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 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 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 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 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, triglicerídeos ou ambos - no sangue) ou doenças cardiovasculares (doenças relacionadas ao coração) contra este risco durante o tratamento com triptorrelina.
A administração de análogos sintéticos do LH-RH 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 triptorrelina. 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 LH-RH. A maioria dos casos ocorreram em 2 semanas, algumas horas após a primeira injecção.
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 LH-RH 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 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, fenotiazídicos, butiferonas, alfametildopa, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, opiáceos e medicamentos a base de estrogênio. Neo Decapeptyl LP não deve ser ingerido concomitantemente com medicamentos que aumentem o hormônio prolactina.
Quando a triptorrelina 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 triptorrelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco-ampola de Neo Decapeptyl LP contém pó liofilizado branco ou 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 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 micrograânulos. 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.
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 à 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 gastrintestinais e de ginecomastia foram assinalados. Alguns casos de reação local ao nível da região da injeção foram relatados.

Frequência / **Sistemas**	**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, *rash* 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.
Musculoesquelético: osteopenia.
Neurológico: convulsão.
Psiquiátrico: ansiedade

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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 triptorrelina. 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

Importado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Via Dutra, Km 222,2
Guarulhos - SP
CNPJ 60.659.463/0001-91
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Debiopharm Research & Manufacturing S.A.
Martigny - Suíça

Embalado por:
Biosintética Farmacêutica Ltda.
São Paulo - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/09/2015.

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**
25/09/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2015	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	- 3,75 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML - 3,75 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML + SER - 11,25 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML
05/03/2015	0199381/15-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2015	0199381/15-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2015	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? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 1. INIDCAÇÕES 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP e VPS	- 3,75 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML - 3,75 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML + SER - 11,25 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML

01/07/2014	0518593/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2014	0518593/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2014	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP e VPS	- 3,75 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML - 3,75 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML + SER - 11,25 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + AMP DIL X 2 ML