

NEO DECAPEPTYL

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

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEO DECAPEPTYL

embonato de triptorelina

APRESENTAÇÃO

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

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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

embonato de triptorelina.....5,2 mg
(equivalente a 3,75 mg de triptorelina)

Excipientes: copolímero de glicolida e lactida, manitol, carmelose sódica e polissorbato 80.

Diluente: água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Neo Decapeptyl é destinado ao tratamento de:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de próstata

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

Puberdade precoce

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

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

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

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

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

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

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

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

Reprodução assistida

O pré-tratamento com a triptorrelina permite que a hiperestimulação seja realizada independentemente do ciclo natural e permite que a duração da estimulação ovariana seja mantida por pelo menos que 5 dias. O uso do análogo do GnRH nos protocolos de dessensibilização da hipófise pode ter posologia diária ou de depósito, não havendo diferença em termos de resultados (taxas de gestação) entre elas. Em um estudo de eficácia realizado por Zorn e colaboradores com 124 pacientes usando protocolo combinado de 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*, a 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 a 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, a triptorrelina na forma de depósito (3,75 mg via intramuscular em dose única no 21º dia do ciclo precedente ao procedimento) foi comparada à 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 ao tempo para obtenção de dessensibilização, duração da estimulação, e número de oócitos coletados. As taxas de gestação (28,7% versus 25,6%) e as taxas de abortamento (30% em cada grupo) foram semelhantes, e não foram observadas diferenças nos níveis hormonais durante a fase lútea do ciclo entre os grupos.

Leiomioma do útero

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

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

As taxas de histerectomias que poderiam ser realizadas por via vaginal, anteriormente ao tratamento realizado na randomização, no primeiro grupo foram de 16%, e no segundo seria de 16%. Após o tratamento clínico no segundo grupo, 53% das mulheres foram submetidas à procedimento via vaginal ($p < 0,0001$). Essa redução de 37% no risco de realização de cirurgia por via abdominal indica que 3 mulheres necessitariam ser tratadas com triptorrelina anteriormente à cirurgia para que se evitasse 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 um estudo prospectivo e randomizado realizado com 62 pacientes com miomatose uterina, sendo evidenciadas diminuições do volume uterino, do tempo cirúrgico e da perda sanguínea.

Endometriose

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

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

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

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

Câncer de mama

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

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

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

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

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

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

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

Resultados do estudo SOFT

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

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

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

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

BCFI = intervalo livre de câncer de mama

IC = intervalo de confiança

DFS = sobrevida livre de doença

DRFI = intervalo livre de recorrência distante

ITT = intenção de tratar

OFS = supressão da função ovariana

OS = sobrevida global

T = tamoxifeno

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

[b] Dados gerais de sobrevivência imaturos aos 67 meses.

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

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

Resultados combinados do estudo SOFT e TEXT

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2516-27.
- Boucekkine C, Blumberg-Tick J, Roger M, et al. O tratamento da puberdade precoce central pela triptorelina de liberação prolongada. *Arch Pediatr* 1994; 1:1127-1137.
- 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, Bami C, et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization combining administration of gonadotrophins and blockade of the pituitary with D-Trp⁶-LHRH microcapsules: pilot studies with two protocols. *Human Reprod* 1988;3(2):235-239.
- Vercellini P, Crosignani PG, Imperato E, et al: Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(11):1148-1154.
- Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10(3):316-319.
- Zorn JR, Soubrane O, Sibone O, et al. Medical reversible castration with D-Trp-6-LH-RH microcapsules for the treatment of endometriosis. *Contr Gynec Obstet* 1987; 16:254-59.
- Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, et al. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69(4):702-708.
- Choktanasiri W, Boonkasemsanti W, Sittisomwong T, et al. Long acting triptorelin for the treatment of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 54:237-243.
- PAGANI, O. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 371, p. 107-18, 2014.
- REGAN, M.M. et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Design of the TEXT and SOFT. *Breast*, v. 22, n. 6, 2013.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

Câncer da próstata

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

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

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

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

Puberdade precoce

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

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

Endometriose

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

Em técnicas de reprodução assistida: o uso de Neo Decapeptyl deve ser considerado com grande precaução, quando o número de folículos ultrassonograficamente detectáveis for igual ou superior a 10.

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

Gravidez e lactação

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

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

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

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

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

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

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências gerais

Reações de hipersensibilidade

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

Convulsões

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

Transtornos do humor e da depressão

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

Pacientes tratados com anticoagulantes

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

Outras precauções

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

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

Câncer da próstata

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

Caso haja compressão da medula vertebral ou insuficiência renal, o tratamento padrão destas complicações deverá ser iniciado e, em casos extremos, a orquiectomia emergencial deverá ser considerada.

Portanto, o monitoramento cauteloso é essencial durante as primeiras semanas de tratamento, especialmente em pacientes com metástases vertebrais e/ou com obstruções do trato urinário. Durante a fase inicial de tratamento, considerar a administração concomitante de um antiandrógeno para compensar o aumento inicial nos níveis séricos de testosterona e prevenir qualquer exacerbação dos sintomas clínicos.

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

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

Osteoporose e densidade mineral óssea

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

Risco de diabetes e risco cardiovascular

Os pacientes podem apresentar alterações metabólicas (por exemplo, intolerância à glicose, esteatose hepática). 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, com alto risco de doença metabólica, incluindo hiperlipidemia (valores elevados de gorduras - colesterol, triglicerídeos ou ambos - no sangue) ou doenças cardiovasculares, devido a este risco durante o tratamento com triptorelina.

Apoplexia hipofisária

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

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

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

Efeito no intervalo QT/QTc

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

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Endometriose

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

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

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

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

Para pacientes com endometriose tratadas com análogos de GnRH, a adição de terapia adicional (estrogênio e progestágeno) demonstrou reduzir a perda de densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores.

Portanto, se apropriado, uma terapia *add-back* deve ser coadministrada com o análogo de GnRH, levando em consideração os riscos e benefícios de cada tratamento.

Leiomiomas uterinos

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

Puberdade precoce

Este medicamento deve ser utilizado em crianças menores de 8 anos (meninas) e em menores de 10 anos (meninos). A monitorização do tratamento com Neo Decapeptyl deverá ser feita a partir de consultas clínicas periódicas com avaliação do estágio puberal (Tanner), do crescimento linear, da tolerância ou efeitos adversos e do acompanhamento da idade óssea.

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

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

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

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

Mulheres

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

Câncer de mama

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

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

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

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

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

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

Depressão ocorreu em aproximadamente em 50% dos pacientes tratados com triptorelina em combinação com tamoxifeno ou exemestano em todos os grupos de tratamento nos estudos TEXT e SOFT, mas menos de 5% dos pacientes apresentaram depressão grave (nota 3-4).

Os pacientes devem ser informados adequadamente e tratados conforme o caso, se ocorrerem sintomas. Pacientes com depressão conhecida ou histórico de depressão devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Advertências para populações especiais

Uso em idosos

Não há necessidade de ajuste de dose em idosos.

Insuficiência hepática e insuficiência renal

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

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

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

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

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não afeta a absorção da triptorrelina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

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

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

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

Após preparo, utilizar o produto imediatamente.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções e recomendações gerais

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

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

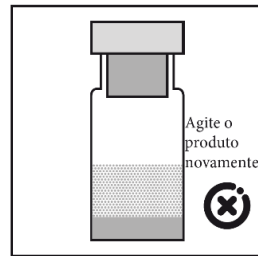
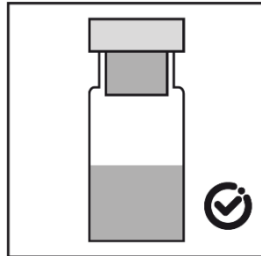
A suspensão para injeção deverá ser preparada imediatamente antes da injeção.

Vide instruções ilustradas em “Modo de usar”.

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

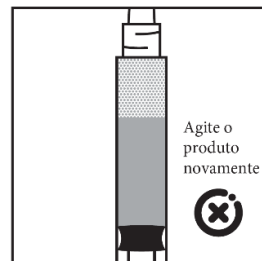
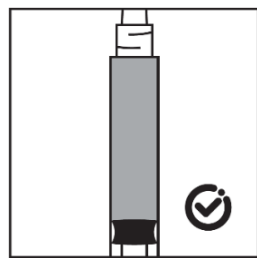
O produto é uma suspensão de micropartículas.

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



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

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



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

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

Modo de usar

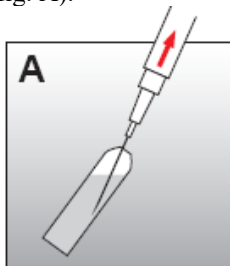
Por favor, leia as instruções completamente e prepare o paciente antes de iniciar o procedimento de administração do medicamento Neo Decapeptyl.

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

1. Preparo da injeção

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

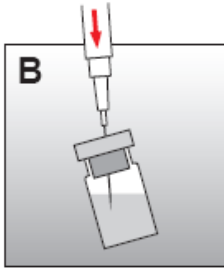
•Com o auxílio de uma seringa e uma agulha de 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½”), retire todo o solvente para a seringa (fig. A).



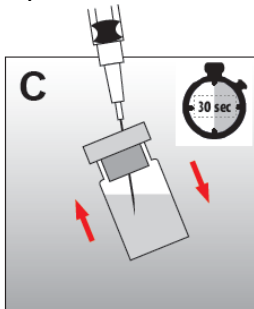
•Coloque a seringa que contém o solvente de lado.

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

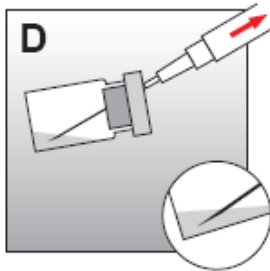
•Pegue a seringa que contém o solvente, insira a agulha na tampa de borracha do frasco e injete lentamente o solvente, para que flua amplamente pela parede do frasco (fig. B).



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



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



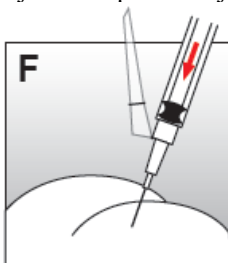
- Retire a agulha utilizada para reconstituição e insira a agulha 0,80 X 40 mm (21G X 1 ½") na seringa com a suspensão pronta para administração.
- Não preencha a agulha com a suspensão após o preparo/reconstituição do medicamento (fig. E).

E



2. Injeção

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



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

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

3. Após o uso

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

Câncer da próstata

A dose usual consiste em uma (1) injeção intramuscular profunda de Neo Decapeptyl a cada mês (4 semanas). A duração do tratamento deve ser a critério médico.

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

Puberdade precoce

Uma (1) 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 (1) 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, evolução do tratamento e suas manifestações clínicas (funcionais e anatômicas). É de, pelo menos, 4 meses, e de, no máximo, 6 meses. Não é recomendada a instituição de um segundo curso de tratamento pelo Neo Decapeptyl ou por outros análogos do LHRH.

Câncer de mama

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

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

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

Um mínimo de duas (2) injeções de triptorelina (com intervalo de 4 semanas entre as injeções) deve ser administrado antes do início do tratamento com o inibidor da aromatase.

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Sistema	Frequência	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Distúrbios cardíacos	-	-	Edema periférico, dor torácica
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Ondas de calor	-	Hiperglicemia, apetite diminuído
Distúrbios gastrointestinais	-	-	Náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	-	-	Bronquite, tosse, dispnéia, faringite
Distúrbios do sistema nervoso	-	-	Tontura, cefaleia, insônia
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	-	Prurido, erupção cutânea
Distúrbios renais e urinários	Aumento da ureia	-	Disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea	-	Artralgia, dor nas costas, dor em extremidades, espasmos musculares, fraqueza muscular
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Hemorragia vaginal leve (sexo feminino)	-	Atrofia testicular, disfunção erétil, ginecomastia, dor na mama, libido diminuída
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	-	-	Anemia
Distúrbios hepatobiliares	-	-	Função hepática anormal
Distúrbios oculares	-	-	Conjuntivite, dor ocular
Distúrbios psiquiátricos	-	-	Alteração do humor
Distúrbios vasculares	Hipertensão	-	-
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Sensação de calor, doença semelhante à gripe	-	Dor no local da injeção, fadiga, dor
Investigações	Ureia aumentada no sangue, hemoglobina diminuída	-	Fosfatase alcalina aumentada no sangue
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. cistos e pólipos)	-	-	Progressão de neoplasia

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

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

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

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

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperlipidemia.

Distúrbios endócrinos: apoplexia hipofisária.

Distúrbios do sistema imunitário: angioedema e urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: osteopenia

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: secreção vaginal.

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

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade.

Infecções e infestações: sepse.

- Câncer de próstata

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

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

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

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

Sistemas	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)	Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000)
Distúrbios renais e urinários		Disúria, retenção urinária	Polaciúria, noctúria, distúrbio uretral, incontinência urinária, dor renal, hematúria, comprometimento renal	
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Atrofia genital (12%)	Disfunção erétil, ginecomastia, dor na mama	Distúrbios prostáticos, distúrbios testiculares, inflamação da mama	Dor perineal
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Sensação de calor (70%)	Dor, fadiga, dor torácica, astenia, edema (idiopática), dor no local de injeção	Mal-estar, inflamação no local de injeção, reação no local de injeção	
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos			Complicação pós-procedimento	
Investigações		Fosfatase alcalina aumentada no sangue	Ureia aumentada no sangue, peso aumentado	

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

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

- Câncer de mama

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

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

Classes de órgãos do sistema	Reação muito comum (> 1/10)	Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)
Distúrbios cardíacos			Isquemia do miocárdio
Distúrbios endócrinos		<i>Diabetes mellitus</i> (intolerância à glicose) Hiperglicemia	
Distúrbios gastrintestinais	Náusea		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Fadiga e sudorese	Reação no local da injeção	
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Distúrbio musculoesquelético e Osteoporose		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Fratura	

Distúrbios do sistema nervoso		Hemorragia do sistema nervoso central	Isquemia cerebral
Distúrbios psiquiátricos	Insônia, Libido diminuída e Depressão		
Distúrbios renais e urinários	Incontinência urinária		
Distúrbios no sistema reprodutivo e das mamas	Dispareunia e Secura vulvovaginal		
Distúrbios vasculares	Fogachos e hipertensão	Embolismo	

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

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

As características farmacológicas da triptorrelina 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.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0120

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 1º ao 4º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Importado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Rodovia Presidente Dutra, km 222,2

Guarulhos – SP

Produzido por:

Debiopharm Research & Manufacturing S.A.

Route Du Levant, 146, 1920

Martigny – Suíça

Diluyente

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações da Bula

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

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

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/01/2025	0117277/25-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg
08/10/2025	1337617/25-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg
28/01/2026	0087954/26-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2023	0270684/23-9	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	D.O.U. 29/12/2025	VP 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg

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
Xx/05/2026	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada 3,75 mg