



Gonapeptyl[®] Depot

Laboratórios Ferring Ltda.

**Microcápsulas de liberação lenta + agente de suspensão
3,75 mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gonapeptyl® Depot
acetato de triptorrelina

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável de acetato de triptorrelina.

Cartucho contendo 1 seringa pré-enzasada com 4,12 mg de acetato de triptorrelina equivalente a 3,75 mg de triptorrelina base livre, encapsulado em um polímero biodegradável (microcápsulas de liberação lenta) e 1 seringa de 1 mL de agente de suspensão.

VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa com microcápsulas contém:

acetato de triptorrelina.....4,12 mg (equivalente a 3,75 mg de triptorrelina base livre)

Excipientes: poli (ácido glicólico, ácido láctico) e octanoato de propilenoglicol.

Cada seringa contendo 1 mL de agente de suspensão contém:

polissorbato 80, dextrana 70, cloreto de sódio, fosfato monossódico diidratado, solução de hidróxido de sódio 1 N e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Em homens, Gonapeptyl® Depot está destinado ao tratamento do carcinoma de próstata hormônio dependente avançado e metastático¹ e para avaliação da sensibilidade hormonal do carcinoma prostático. Em mulheres, Gonapeptyl® Depot está destinado ao tratamento de miomas uterinos sintomáticos², através da redução pré-operatória do tamanho do mioma para reduzir os sintomas de sangramento e dor em mulheres com miomas uterinos; e tratamento de endometrioses sintomáticas³ confirmadas por laparoscopia, quando a supressão ovariana está indicada e, uma extensa terapia cirúrgica, não é a primeira indicação.

Em crianças, Gonapeptyl® Depot está destinado ao tratamento de puberdade precoce central⁴ confirmada, em meninas antes dos 9 anos, e meninos antes dos 10 anos.

¹CID: C 61 - Neoplasia maligna da próstata

²CID: D 25 – Leiomioma do útero

³CID: N 80 – Endometriose

⁴CID: E 22.8 – Puberdade precoce central

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Neoplasia Maligna de Próstata:

A eficácia da triptorrelina foi comparada com a do leuprolida em 67 pacientes com CA de próstata não adequados para cirurgia. Triptorrelina 3,75 mg foi administrada por via intramuscular a 33 pacientes e leuprolida 3,75 mg por via subcutânea a 34 pacientes, ambos a cada 4 semanas por 3 meses. O PSA e a testosterona plasmática foram medidos antes, 24 e 72 horas após cada injeção do GnRHA. Durante o tratamento o nível de PSA caiu de forma idêntica em ambos os grupos. No mês 2, a testosterona foi <1,0 nmol/L em 77% e 48% dos pacientes que receberam triptorrelina e leuprolida, respectivamente (P=0,02). Depois de 24 e 72 horas da injeção do GnRHA, 77% dos pacientes com triptorrelina e 56% dos com leuprolida tinham testosterona <1,0 nmol/L (P<0,05). Os resultados mostraram que a triptorrelina induziu maior redução da testosterona do que a leuprolida.¹

A eficácia e a tolerância das administrações intramuscular e subcutânea da triptorrelina foram avaliadas no tratamento de pacientes com CA de próstata avançado. Um total de 52 pacientes foi tratado (25 recebeu injeção SC e 27 injeção IM) a cada 4 semanas por 6 meses. A testosterona foi medida como principal parâmetro. Após 28 dias, ambas as formas de administração reduziram os níveis iniciais de

testosterona de 2,3 ng/mL para níveis de estado de equilíbrio (steady state) abaixo de 1,2 ng/mL, mantendo esta completa supressão pelo período completo do estudo (168 dias). A tolerabilidade foi boa e bem aceita pelos pacientes com as duas formas de administração. Os efeitos adversos foram poucos e previsíveis, geralmente relacionados com a redução da concentração de testosterona. Não foi observado acúmulo de triptorrelina. Os dois modos de uso, IM e SC, foram eficazes e seguros no tratamento de pacientes com CA de próstata avançado.²

Um total de 80 pacientes com CA de próstata avançado ou metastático participaram de um estudo multicêntrico de um ano, randomizado, prospectivo, aberto para avaliar a eficácia da triptorrelina em comparação com castração cirúrgica (pulectomia); 40 pacientes em cada grupo. A média de idade dos pacientes foi de 71,22±8,25 anos. No mês 1, 38 pacientes estavam castrados (testosterona plasmática <0,5 ng/mL) no grupo pulpectomia versus 35 no grupo triptorrelina. O seguimento médio foi de 38,8±26 meses com triptorrelina e 36,3±25 meses com pulpectomia. A sobrevivência média foi de 37,5±9 meses com a triptorrelina e 33±3 meses com a pulpectomia. Com 3 anos de seguimento, não foi vista diferença significante entre os grupos. O estudo demonstrou que a castração é obtida rapidamente com a triptorrelina (<2 meses) e é mantida durante todo o período de tratamento.³

¹ Kuhn JM, Abourachid H, Brucher P, et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(4):397-403.

² Klippel KF, Winkler CJ, Jocham D, et al. [Effectiveness and tolerance of 1 dosage forms (subcutaneous and intramuscular) of decapeptyl depot in patients with advanced prostate carcinoma]. *Urologe A* 1999;38(3):270-5.

³ Botto H, Rouprêt M, Mathieu F, Richard F. [Multicentre randomized trial comparing triptorelin medical castration versus surgical castration in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer]. *Prog Urol* 2007;17(2):235-9.

2.2 Leiomioma de útero

O tratamento de mulheres com triptorrelina antes da histerectomia para leiomiomas aumentou a proporção daquelas mulheres que puderam fazer o procedimento transvaginal ao invés do abdominal. Cento e vinte e três mulheres menopausadas com volume uterino equivalente a 12 e 16 semanas de gestação foram aleatoriamente designadas para receber tratamento cirúrgico imediato ou para serem tratadas com 3 injeções de triptorrelina de depósito de 3,75mg, separadas por 28 dias, antes da cirurgia. A percentagem de cirurgias via vaginal que puderam ser realizadas no grupo de tratamento cirúrgico imediato foi de 16%. Nas mulheres designadas ao pré-tratamento, a avaliação inicial mostrou que 12% eram elegíveis para o procedimento transvaginal. Depois do tratamento com triptorrelina, 53% eram passíveis da realização do procedimento transvaginal ($p < 0,0001$). Esta redução de 37% no risco de uma cirurgia abdominal indica que 3 mulheres precisam ser tratadas com triptorrelina para evitar uma cirurgia abdominal¹.

¹ 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.

2.3 Endometriose

A triptorrelina foi significativamente mais efetiva que o placebo em aliviar a dor associada à endometriose. Mulheres com endometriose de leve à moderada foram randomizadas para receber triptorrelina 3,75 mg ou placebo intramuscular a cada 28 dias, de maneira duplo-cega, por 24 semanas. A redução na dor foi significativamente maior no grupo da triptorrelina que no grupo placebo ($p < 0,001$). A área média de lesões por endometriose foi reduzida em 45% no grupo da triptorrelina, mas não se alterou no grupo placebo. Oitenta por cento das pacientes no grupo da triptorrelina teve eventos adversos, especialmente rubor, comparado aos 33% do grupo placebo¹.

A triptorrelina de depósito em injeção intramuscular de 3,75 mg, utilizada a cada 4 ou 6 semanas, foi efetiva no tratamento da endometriose na medida do alívio dos sintomas subjetivos, através do score revisado da Sociedade Americana de Fertilidade (rAFS), assim como na redução de endometrioma ovariano. A melhora dos sintomas dolorosos ocorreu após o primeiro mês de tratamento na maioria das pacientes, e virtualmente em todas após 8 semanas. Em 21 de 25 pacientes recebendo a laparoscopia de “second-look”, o score sAFS foi reduzido de uma média pré-tratamento de 43,44 para uma média pós-tratamento de 22,30 ($p < 0,001$). Em 8 de 9 pacientes com endometrioma ovariano, o diâmetro médio foi reduzido de 3,44 para 2,6 ($p < 0,05$)².

¹ 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

² Choktanasiri W, Boonkasemsanti W, Sittisomwong T, et al: Long-acting triptorelin for the treatment of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:237-243.

2.4 Puberdade Precoce

A administração de triptorelina de depósito nas doses de 50 a 100 mcg/kg ou 3,75 mg a cada 25 ou 28 dias tem sido benéfica no tratamento da puberdade precoce central em meninos e meninas^{1,2,3,4}.

Em uma série de 15 meninas (idade média de 8,2 anos), com puberdade precoce central, tratadas por 2 anos com injeções intramusculares de triptorelina (3,75 mg) a cada 4 semanas, o desenvolvimento das mamas regrediu ao normal em 1/3 e foi detido em outro terço. Entretanto, não houve efeito no desenvolvimento dos pêlos pubianos. As complicações psicológicas maiores e o constrangimento sobre as diferenças físicas dos pares melhoraram em 40% com o tratamento⁵.

A redução do LH no plasma, do FSH e do estrógeno ou testosterona para níveis pré-puberais ocorreu depois de aproximadamente 1 mês de tratamento e permaneceram nestes níveis durante toda a terapia. Nas meninas, a supressão gonadal foi correlacionada com uma diminuição no tamanho dos seios e a cessação da menstruação e do desenvolvimento dos pêlos pubianos; nos meninos, os pêlos pubianos diminuíram com a estabilização ou a regressão do volume testicular^{6,7}. A triptorelina foi administrada por até 5 anos⁶.

¹Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, et al: Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:702-708

²Choktanasiri W, Boonkasemsanti W, Sittisomwong T, et al: Long-acting triptorelin for the treatment of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:237-243

³Lin JF, Sun CX, & Zheng HM: Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113(5):442-445.

⁴Santoni S, Calzolari S, Ingrassia I, et al: L'analogo D-Trp-6-LH-RH associato ad un contraccettivo orale per il trattamento dell'endometriosi. *G It Ost Gin* 1995; 4:252-254.

⁵Xhrouet-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.

⁶Swanepoel 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.

⁷Oostdijk 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A triptorelina, ingrediente ativo de Gonapeptyl® Depot, é um análogo sintético do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH).

O GnRH é um decapeptídeo que é sintetizado pelo hipotálamo e regula a biossíntese e liberação das gonadotropinas LH e FSH pela hipófise. A triptorelina estimula com maior intensidade a pituitária a secretar LH e FSH quando comparada com a gonadorelina, uma vez que apresenta maior duração de ação. A injeção de Gonapeptyl® Depot inicialmente resulta em uma estimulação da liberação de LH e FSH pela hipófise. O aumento dos níveis de LH e FSH vão, inicialmente, levar a um aumento das concentrações séricas de testosterona, em homens, e de estrógenos, em mulheres. Depois de prolongada estimulação, a hipófise torna-se refratária, a liberação de gonadotropinas decresce, resultando na diminuição dos esteroides sexuais para níveis menopausais ou de castração. Esses efeitos são reversíveis.

Nas mulheres, findo o tratamento, a função ovariana é recuperada. A ovulação e a menstruação se restabelecem em aproximadamente 58 e 70 dias respectivamente, após o término da terapia.

Terapeuticamente, leva a uma redução do crescimento de tumores de próstata sensíveis à testosterona em homens, e na redução da endometriose e de miomas uterinos dependentes de estrógeno em mulheres. Com relação aos miomas uterinos, o máximo benefício do tratamento é observado em mulheres anêmicas (hemoglobina inferior ou igual a 8 g/dL).

Em crianças com puberdade precoce, a concentração de estradiol ou testosterona decresce até níveis pré-puberais. Leva a uma suspensão ou até mesmo regressão dos sinais puberais e ao aumento da predição da altura na fase adulta.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intramuscular de Gonapeptyl® Depot, as concentrações plasmáticas de triptorrelina são determinadas pela lenta degradação do polímero poli(ácido glicólico, ácido lático). O mecanismo inerente a essa forma de administração permite uma liberação lenta da triptorrelina do polímero.

Depois de aplicações I.M. e S.C. de Gonapeptyl® Depot, é registrado um rápido aumento na concentração de triptorrelina no plasma, com pico máximo nas primeiras horas. Então a concentração de triptorrelina decai notadamente dentro de 24 horas. No quarto dia o valor atinge o segundo pico máximo, caindo abaixo do limite de detecção em uma biexponencial após 44 dias. Depois da injeção S.C. o aumento de triptorrelina é mais gradual e em concentrações um tanto quanto menores do que aquelas após injeção I.M.. Depois de injeções subsequentes S.C., o declínio da concentração de triptorrelina torna-se mais longo, com valores caindo abaixo do limite de detecção, após 65 dias.

Durante o tratamento com Gonapeptyl® Depot por um período acima de 6 meses e uma administração a cada 28 dias, não houve evidências de acúmulo de triptorrelina em ambos os modos de administração. Os valores de triptorrelina plasmática, relacionados à aplicação anterior, diminuíram para aproximadamente 100 pg/ml antes da próxima aplicação I.M. ou S.C., (valores médios) e isto leva-nos a assumir que a proporção de triptorrelina, não disponível sistemicamente, é metabolizada no local da injeção, por exemplo, por macrófagos.

Na hipófise, a triptorrelina disponível sistemicamente é inativada por clivagem N-terminal via piroglutamil-peptidase e uma endopeptidase neutra. No fígado e rins, a triptorrelina é degradada a peptídeos biologicamente inativos e aminoácidos.

40 minutos depois do término de uma infusão de 100µg de triptorrelina (por 1 hora) 3-14% da dose administrada já foi eliminada pelos rins.

Para pacientes com função renal comprometida, a adaptação e individualização da terapia com triptorrelina não é necessária, considerando o significado subordinado da eliminação renal e da ampla faixa terapêutica da triptorrelina.

Biodisponibilidade:

Homens: A biodisponibilidade sistêmica do componente ativo, triptorrelina, a partir de um Depot intramuscular é 38,3% nos primeiros 13 dias. A liberação adicional é linear de 0,92% da dose diária em média. A biodisponibilidade após aplicação SC é 69% em relação à disponibilidade IM.

Mulheres: Após 27 dias de teste, 35,7% da dose aplicada puderam ser detectados em média, com 25,5% sendo liberada nos primeiros 13 dias e a liberação adicional sendo linear a 0,73% da dose diária em média.

Geral: Cálculos dos parâmetros cinéticos modo-dependente ($t_{1/2}$, K_{el} , etc.) não são aplicáveis em apresentações com uma liberação prolongada do componente ativo tão acentuada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gonapeptyl® Depot não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Conhecida hipersensibilidade a triptorrelina ou a qualquer dos componentes da fórmula de Gonapeptyl Depot®.
- Conhecida hipersensibilidade a hormônios liberadores de gonadotropina (GnRH) ou a qualquer análogo de GnRH.

Nos homens:

- Pacientes com carcinoma de próstata hormônio independente.

Nas mulheres:

- Gravidez ou lactação

Este medicamento está classificado na categoria X conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”.

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

Nas crianças:

- Tumor cerebral progressivo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O monitoramento da terapia deve ser realizado através da determinação dos níveis séricos dos

esteroides sexuais.

No homem: Inicialmente, a triptorelina – assim como qualquer outro agonista de GnRH – leva a um aumento rápido e transitório nos níveis séricos de testosterona. Como consequência, casos isolados de piora transiente dos sintomas do câncer de próstata podem ocasionalmente se desenvolver durante as primeiras semanas de tratamento. Na fase inicial da terapia, deve-se considerar a administração suplementar de um agente anti-andrógeno apropriado como um meio de diminuir o aumento inicial de testosterona e a exacerbação da sintomatologia clínica.

Uma pequena porcentagem dos pacientes pode apresentar uma piora temporária nos sintomas do câncer de próstata (aumento do tumor) e aumento temporário da dor relacionada ao câncer (dor metastática), os quais podem ter seus sintomas controlados.

Assim como com outros agonistas de GnRH, foram observados casos isolados de compressão da espinha dorsal ou obstrução da uretra. Se for observado o desenvolvimento de compressão da espinha dorsal ou de dano renal, o tratamento padrão para estas complicações devem ser instituídos e, em casos extremos, orquitectomia imediata (castração cirúrgica) deve ser considerada. Indica-se o monitoramento cuidadoso durante as primeiras semanas de tratamento, particularmente em pacientes que sofrem de metástase vertebral, com o risco de compressão da espinha dorsal, e em pacientes com obstrução do trato urinário.

Após a castração cirúrgica, a triptorelina não induz a nenhum decréscimo nos níveis séricos de testosterona.

A privação a longo prazo de andrógenos tanto por orquitectomia bilateral ou administração de análogos de GnRH está associada a acelerada perda óssea, a qual pode levar à osteoporose e aumento do risco de fraturas ósseas.

Estudos epidemiológicos sugerem um pequeno, porém estatisticamente significativo aumento no risco relativo de diabetes *mellitus* tipo 2 e certos eventos cardiovasculares (morte súbita, infarto do miocárdio e acidente vascular) associados com o uso de agonistas de GnRH em homens com câncer de próstata. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos pacientes que apresentam hipertensão, hiperlipidemia ou doença cardiovascular durante o tratamento com triptorelina.

A administração de doses terapêuticas de triptorelina resulta na supressão do sistema pituitário gonadal. A função normal é normalmente restabelecida após a descontinuação do tratamento. Testes para diagnóstico da função pituitária gonadal realizados durante e após o tratamento com agonistas de GnRH podem ser enganosos.

Na mulher: O uso de agonistas de GnRH pode causar a redução da densidade óssea em aproximadamente 1% por mês durante o período de tratamento de 6 meses. Cada 10% de redução da densidade óssea está relacionada a um aumento de duas a três vezes no risco de ocorrerem fraturas ósseas. Por este motivo, o tratamento sem uma terapia de reposição não deve exceder o período de 6 meses. Dados atualmente disponíveis mostram que na maioria das mulheres a recuperação da perda óssea ocorre em 6 a 9 meses após o término do tratamento.

Não há dados específicos para pacientes com osteoporose já estabelecida ou com fatores de risco para osteoporose (por exemplo, alcoolismo crônico, fumo, terapia de longo prazo com medicamentos que reduzem a densidade óssea, como anticonvulsivantes ou corticoides, histórico familiar de osteoporose a má nutrição, como anorexia nervosa). Uma vez que a redução da densidade óssea pode ser mais prejudicial nestas pacientes, o tratamento com triptorelina pode ser considerado de acordo com a paciente e deve apenas ser iniciado se os benefícios do tratamento sobrepuserem os riscos após avaliação bastante cuidadosa. Deve-se considerar avaliações adicionais para se verificar a perda da densidade óssea.

No tratamento de miomas e endometriose, a menstruação será interrompida durante o tratamento. O sangramento no meio do ciclo durante o tratamento é anormal (exceto no primeiro mês) e, portanto, deve ser feita a mensuração do nível de estrogênio. O nível de estrogênio deve ser inferior a 50 pg/ml. Deve-se verificar a existência de possíveis lesões orgânicas associadas. Assim que o tratamento terminar, a função ovariana será recuperada, portanto a menstruação irá retornar dentro de 7 a 12 semanas após a última injeção.

Métodos não hormonais de contracepção devem ser empregados durante o primeiro mês após a primeira injeção, uma vez que a ovulação pode ser desencadeada pela liberação inicial de gonadotropinas, e até quatro semanas após a última injeção, até o retorno da menstruação ou até ser estabelecido outro método contraceptivo.

Durante o tratamento do mioma uterino, deve-se determinar regularmente o tamanho do mioma.

Foram reportados alguns casos de sangramento em pacientes com miomas submucosos após a terapia com análogos de GnRH. Tipicamente, o sangramento ocorreu em 6 a 10 semanas após o início do

tratamento.

Uma vez que os ciclos menstruais devem parar durante o tratamento com Gonapeptyl® Depot, a paciente deve ser instruída a notificar o seu médico caso menstruações regulares persistam.

Na criança: Deve-se iniciar o tratamento apenas em pacientes com menos de 9 anos (para meninas) e menos de 10 anos (para meninos).

O tratamento de crianças com tumor cerebral progressivo deve ser realizado apenas após uma avaliação individual cuidadosa dos riscos e benefícios.

Em meninas, a estimulação ovariana no início do tratamento, seguida pelo tratamento para redução dos níveis de estrogênio, pode levar, no primeiro mês, ao sangramento vaginal de intensidade leve a moderada.

Após o término da terapia, ocorrerá o desenvolvimento das características de puberdade. Informações sobre fertilidade futura, ainda são limitadas. Na maioria das meninas a menstruação terá início em média um ano após o final da terapia, e na maioria dos casos é regular.

A densidade óssea pode ser reduzida durante o tratamento para puberdade precoce. No entanto, após o término do tratamento, subsequente aumento na massa óssea é conservado, e o pico da massa óssea na adolescência não parece ser afetado pelo tratamento.

Após o término do tratamento com GnRH, pode-se verificar a epífise femoral.

Uma possível teoria é que as baixas concentrações de estrogênio durante o tratamento com agonistas de GnRH enfraquecem a placa epifisária. O aumento na velocidade de crescimento após a interrupção do tratamento resulta na redução da força necessária para o deslocamento da epífise.

Deve-se excluir pseudopuberdade precoce (tumor adrenal ou gonadal ou hiperplasia) e puberdade precoce independente de gonadotropina (testotoxicose, hiperplasia das células de Leydig).

Geral: O uso de agonistas de GnRH pode causar a redução na densidade óssea. Em homens, dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonatos podem neutralizar a perda óssea induzida por agonistas de GnRH. É necessário um maior cuidado em pacientes que apresentam fatores de risco para osteoporose (por exemplo, alcoolismo crônico, fumo, terapia de longo prazo com medicamentos que reduzem a densidade óssea, como anticonvulsivantes ou corticoides, histórico familiar de osteoporose a mal-nutrição).

Raramente o tratamento com agonistas de GnRH podem revelar a presença de um adenoma celular hipofisário anteriormente desconhecido. Estes pacientes podem apresentar apoplexia hipofisária caracterizada por dor de cabeça súbita, vômito, prejuízo na visão e oftalmoplegia.

Alterações de humor, incluindo depressão foram reportados. Pacientes com depressão devem ser monitorados de perto durante a terapia.

Em pacientes com dano renal ou hepático, a triptorelina tem uma meia vida média de 7 a 8 horas comparada a 3 a 5 horas em pacientes saudáveis.

Pacientes idosos

Não é necessário ajustar a dose para pacientes idosos.

Gravidez e lactação

Antes de se iniciar o tratamento, mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas para se excluir a gravidez. Durante o tratamento, devem ser utilizados métodos contraceptivos não hormonais.

A triptorelina não deve ser utilizada durante a gravidez, uma vez que o uso de agonistas de GnRH está associado a risco de aborto ou anormalidades fetais. Dados limitados do uso de triptorelina durante a gravidez não demonstram um aumento do risco de malformações congênitas. No entanto, estudos de acompanhamento de longo prazo para se avaliar o desenvolvimento são limitados. Dados em animais não indicam efeitos diretos ou indiretos com respeito a gravidez ou desenvolvimento pós-natal, porém há indícios de fetotoxicidade e atraso no parto. Baseado nos seus efeitos farmacológicos, problemas na gravidez e feto não podem ser excluídos, portanto Gonapeptyl® Depot não deve ser utilizado durante a gravidez.

Não é conhecido se a triptorelina é excretada no leite materno. Devido aos seus potenciais efeitos adversos em lactentes, a lactação deve ser interrompida antes e durante a administração do produto.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para se avaliar o efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, tais atividades podem ser prejudicadas caso o paciente apresente tontura,

sonolência e distúrbios visuais, os quais são possíveis efeitos adversos do tratamento, ou resultantes da própria enfermidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o tratamento não devem ser administrados medicamentos contendo estrógeno.

A administração de triptorrelina juntamente a outros medicamentos que afetam a secreção hipofisária de gonadotropinas deve ser realizada com cuidado e recomenda-se o monitoramento dos níveis hormonais do paciente.

Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas. A possibilidade de interações com medicamentos de uso comum, como medicamentos liberadores de histamina, não podem ser excluídas.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados sobre a interação de Gonapeptyl® Depot com alimentos e álcool.

Alterações em exames laboratoriais e não laboratoriais.

Não há dados a respeito das interações de Gonapeptyl Depot® com exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gonapeptyl® Depot deve ser armazenado sob refrigeração, em temperatura entre 2°C a 8°C,. Quando mantido nessas condições, permanece viável para uso por 36 meses (3 anos) a partir da sua data de 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.

Depois de preparado, este medicamento deve ser utilizado em até, no máximo, 3 minutos.

Aspecto físico

Seringa pré-ensugada contendo microcápsulas de liberação lenta.

Seringa contendo 1mL de agente de suspensão

Características organolépticas

Microcápsulas: pó branco a levemente amarelado

Agente de suspensão: líquido incolor e transparente

Suspensão injetável após preparo: solução leitosa branca a levemente amarelada

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

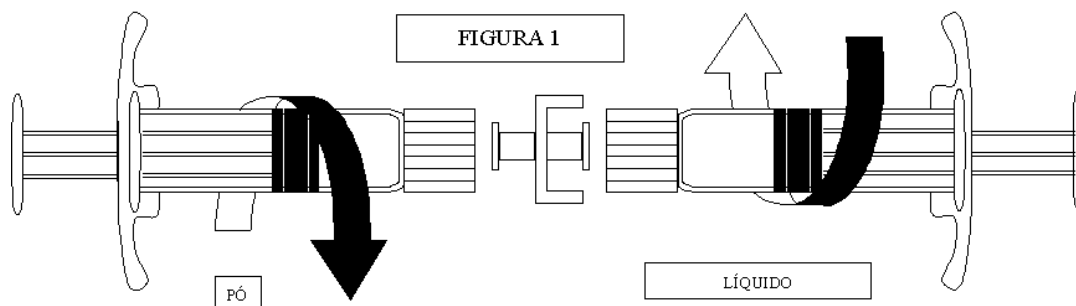
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gonapeptyl® Depot deve ser utilizado por via subcutânea ou intramuscular.

Modo de preparo

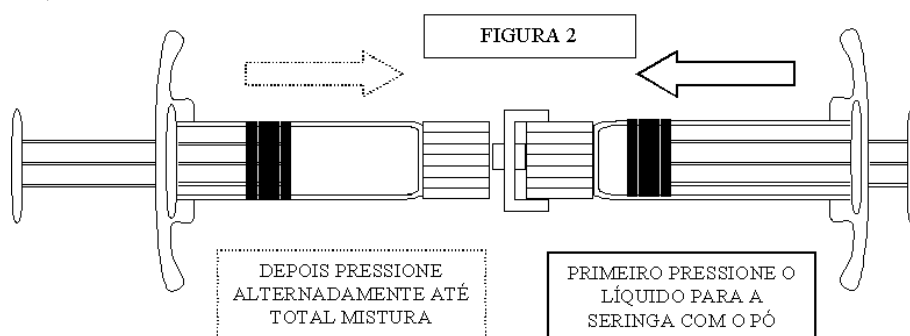
Uma vez que o sucesso do tratamento depende da preparação correta da suspensão, as instruções abaixo devem ser seguidas integralmente.

- Retire a caixa de Gonapeptyl® Depot do refrigerador;
- Remova a tampa da seringa descartável contendo as microcápsulas de liberação lenta; mantenha-a virada para cima, para evitar derramar o líquido.
- Abra a embalagem do conector sem removê-lo;
- Atarraxe a seringa contendo as microcápsulas de liberação lenta, ao conector que ainda se encontra na embalagem, em seguida remova a embalagem;
- Atarraxe a seringa contendo o agente de suspensão do lado “livre” do conector e assegure-se de que esteja ajustado firmemente.



Formando a suspensão

- Force o êmbolo da seringa contendo o líquido para dentro da seringa que contém as microcápsulas de liberação lenta. Depois force o composto a voltar novamente para a outra seringa. Não execute os primeiros dois ou três movimentos até o fim do trajeto dos êmbolos.
- O composto com a suspensão deve ser movido cuidadosamente para trás e para frente entre as duas seringas por cerca de 10 vezes até que seja obtida uma suspensão leitosa homogênea. Durante a preparação da suspensão, pode ser formada uma espuma; toda a espuma deve ser dissolvida ou removida da seringa antes da injeção.



Injeção

- Remova o conector junto com a seringa vazia.
- Coloque a agulha de injeção na seringa com a suspensão pronta de acordo com a prescrição médica: agulha mais fina para via SC ou agulha mais grossa para via IM
- Injete imediatamente via subcutânea ou intramuscular profunda.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Gonapeptyl® Depot não deve ser administrado junto a outros medicamentos.

Posologia

Como indicado abaixo, a dose apropriada deve ser injetada até 3 minutos após a reconstituição ou por via subcutânea (por exemplo: na pele do abdome, nas nádegas ou coxa), ou por via intramuscular. O local da injeção deve ser mudado.

Homens: Terapia do carcinoma de próstata: uma injeção a cada 28 dias. É importante que o ciclo de 4 semanas seja observado.

Como diagnóstico: pode ser determinado, geralmente, após 3 meses de tratamento se o câncer prostático é andrógeno dependente ou não. Caso seja, a administração deve ser continuada.

O tratamento com Gonapeptyl® Depot é normalmente uma terapia de longa duração.

Mulheres: Mioma uterino e endometriose: uma injeção a cada 28 dias. Em mulheres na pré-menopausa, o tratamento deve ser iniciado até o 5º dia do ciclo.

Em vista do possível efeito sobre a densidade óssea, a terapia não deve exceder um período de 6 meses.

Crianças: Puberdade precoce: uma injeção I.M. ou S.C. de no mínimo 50 mcg/kg a cada 4 semanas.

O tratamento deve ser interrompido caso seja atingida a maturação óssea maior que 12 anos de idade em meninas e maior que 13 anos em meninos.

Gerais: Até onde se sabe, não é necessário reduzir a dose ou alongar o intervalo entre as mesmas em pacientes com função renal prejudicada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Geral (para homens, mulheres e crianças):

Reações alérgicas e anafiláticas foram observadas em adultos e crianças. Estas incluem tanto reações no local da administração da injeção, quanto sintomas sistêmicos. Foi observada uma taxa maior dessas reações em crianças.

Nos homens: Assim como para outros agonistas de GnRH ou após a castração cirúrgica, as reações adversas mais frequentemente observadas são devido aos efeitos farmacológicos esperados da triptorelina.

O aumento inicial transitório da testosterona no sangue tem, em alguns pacientes, sido associado a uma temporária agravação dos sintomas da doença, normalmente manifestadas como aumento dos sintomas urinários e/ou dor metastática, os quais podem ser controlados. Estes sintomas são temporários e normalmente desaparecem após uma ou duas semanas. Casos isolados de exacerbação dos sintomas da doença foram reportados: obstrução urinária, a qual pode reduzir a função renal, ou compressão da espinha dorsal devido a metástases, podendo levar à fraqueza e formigamento dos pés e mãos.

- Reação muito comum ($> 1/10$): impotência, perda de libido, ondas de calor, aumento da sudorese.
- Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): tontura, hipertensão, dor óssea, dor no local da injeção, fadiga.
- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): perda do apetite, insônia, formigamento, náusea, constipação, boca seca, alopecia, dor nas costas, aumento das mamas.

-Reações com frequência desconhecida: nasofaringite, reação anafilática, hipersensibilidade, diabetes *mellitus*, gota, aumento do apetite, depressão, alterações de humor, redução de atividade, confusão, euforia, ansiedade, diminuição do paladar, entorpecimento, sonolência, dificuldade em se manter em pé, cefaleia, diminuição da memória, sensação anormal nos olhos, redução da visão, visão turva, zumbido, vertigem, hipotensão, falta de ar, dificuldade de respirar quando deitado, sangramento nasal, dor abdominal, diarreia, distensão abdominal, flatulência, púrpura, acne, prurido, *rash*, bolhas, inchado, urticária, dor musculoesquelética, dor nas extremidades, dor nas articulações, espasmos musculares, fraqueza, dor muscular, rigidez articular, inchaço das articulações, inchaço musculoesquelético, osteoartrite, dor nas glândulas mamárias, atrofia testicular, problemas para ejaculação, fraqueza, vermelhidão, inflamação e reação no local da injeção, edema, dor, calafrios, dor no peito, sintomas semelhantes aos da gripe, irritabilidade, febre, aumento de enzimas hepáticas, aumento da creatinina sanguínea, aumento da pressão sanguínea, aumento da ureia sanguínea, aumento de fosfatases alcalinas sanguíneas, aumento da temperatura corpórea, ganho ou perda de peso.

Nas mulheres:

No início do tratamento, os sintomas de endometriose, incluindo dor pélvica e cólicas, podem ser exacerbados. Estes sintomas são temporários e normalmente desaparecem em uma ou duas semanas.

- Reação muito comum ($> 1/10$): redução da libido, distúrbios do sono, dores de cabeça, ondas de calor, hiperidrose, sangramento ou secura vaginal.
- Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): hiperandrogenismo, alterações de humor, ansiedade, insônia, depressão, humor depressivo, tontura, palpitações, sintomas do trato respiratório superior, náusea, problemas de digestão, problemas gastrointestinais, dor abdominal, queda de cabelo, dor nas articulações, coito dolorido ou com dificuldades, problemas mamários, sangramento, fadiga, fraqueza, irritabilidade, ganho de peso.
- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): formigamento, vertigem, dor nas costas, dor óssea, espasmos musculares, edema, dor e reação no local da injeção, aumento da pressão sanguínea e aumento do colesterol.

Reações com frequência desconhecida: hipersensibilidade, reação anafilática, confusão, visão turva, problemas de visão, dificuldade para respirar, desconforto abdominal, diarreia, inchaço, prurido, *rash*, urticária, cólicas, perda de sangue irregular, dor nas mamas, ausência de menstruação, febre, mal estar,

vermelhidão e inflamação no local da injeção, alteração na estrutura óssea e alterações no peso.

Nas crianças:

- Reação muito comum ($> 1/10$): sangramento genital em meninas.
- Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): rinite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, sangramentos nasais, dor abdominal, queda de cabelo, corrimento vaginal (em meninas), dor e nódulos no local da injeção, ganho de peso.
- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): ondas de calor.

-Reações adversas de frequência desconhecida: hipersensibilidade, reação anafilática, instabilidade emocional, nervosismo, visão turva, problemas na visão, vômito, desconforto abdominal, náusea, vermelhidão, inchaço, *rash*, urticária, dor muscular, hemorragia genital, dor, eritema e inflamação no local da injeção, mal estar, aumento da pressão sanguínea.

Alterações no crescimento ósseo e perda de cabelo foram esporadicamente relatadas. Alguns casos de epifisiólise (separação da epífise proximal do fêmur) foram reportados durante o tratamento com triptorelina.

Reações alérgicas podem acometer tanto homens quanto mulheres e crianças, faça o teste subcutâneo antes da aplicação.

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

Não há experiência suficiente de overdose com triptorelina para serem concluídos possíveis efeitos adversos. Considerando a forma farmacêutica e a apresentação, a superdosagem não é esperada. Em um evento de intoxicação, pouco provável, este deve ser sintomaticamente tratado.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2876.0009

Farm. Resp.: Helena Satie Komatsu
CRF/SP 19.714

Fabricado por: Ferring GmbH
Kiel, Alemanha.

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA
St. Prex, Suíça

Importado e distribuído por: Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 - São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)

CCDS 2011/11 V01



[illegible]