



מאי 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

אנו רוצים להביא לידיעתך כי לתכשיר Decapeptyl depot 3.75 mg אושרה התוויה חדשה

As adjuvant treatment in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor of hormone receptor-positive early stage breast cancer in women at high risk of recurrence and who are confirmed as pre-menopausal after completion of chemotherapy (see sections 4.3, 4.4, 4.8 and 5.1) and in men at high risk of recurrence.

במשטר מינון המפורט מטה

Breast cancer

The content from a vial, equal 3.75 mg triptorelin, is injected intramuscularly once a month (every 4 weeks) in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor (AI).

Triptorelin should be commenced after completion of chemotherapy, once pre-menopausal status has been confirmed.

Treatment with triptorelin must be initiated at least 6-8 weeks before starting aromatase inhibitor treatment. A minimum of two injections of triptorelin (with an interval of 4 weeks between injections) should be administered before commencement of aromatase inhibitor treatment.

During treatment with an aromatase inhibitor, triptorelin must not be interrupted to avoid rebound increases in circulating oestrogens in pre-menopausal women.

The recommended treatment duration for adjuvant treatment in combination with other hormonotherapy is up to 5 years.

נוסף על כך עלונים לצרכן ולרופא של התכשיר עודכנו בהתאם לחוזר המחלקה לרישום תכשירים בנושא "מסלול הודעה (נוטיפיקציה) לעדכון עלונים של תכשירים הומניים ווטרינריים – עדכון ינואר 2021"

שם תכשיר:

Decapeptyl depot 3.75mg

חומר פעיל:

1 vial contains 3.75 mg triptorelin embonate equivalent to 3.75 mg triptorelin.

1 ml of reconstituted suspension contains 1.875 mg triptorelin after dissolution in 2 ml solvent.

התוויה:

Decapeptyl Depot 3.75 mg is indicated for lowering of sexual hormone; treatment of advanced hormone-dependent prostatic cancer and for the treatment of central precocious puberty.

As adjuvant treatment in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor of hormone receptor-positive early stage breast cancer in women at high risk of recurrence and who are confirmed as pre-menopausal after completion of chemotherapy (see sections 4.3, 4.4, 4.8 and 5.1) and in men at high risk of recurrence.

מצורפים עלונים מעודכנים. החלקים שעודכנו מסומנים.

עדכונים עיקריים המהווים החמרות מפורטים מטה.
חשוב להדגיש שהטבלאות אינן מכילות את כל העדכונים.

לכל העדכונים יש לעיין בעלונים המצורפים.

בעלון לרופא	
העדכון	פרק
<p>לתשומת לבכם, הטקסט מטה כולל רק את העדכונים המהותיים. למידע מלא יש לעיין בעלון</p>	
<p>Decapeptyl Depot 3.75 mg is indicated for lowering of sexual hormone; treatment of advanced hormone-dependent prostatic cancer</p> <p>and for the treatment of central precocious puberty.</p> <p>As adjuvant treatment in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor of hormone receptor-positive early stage breast cancer in women at high risk of recurrence and who are confirmed as pre-menopausal after completion of chemotherapy (see sections 4.3, 4.4, 4.8 and 5.1) and in men at high risk of recurrence.</p>	4.1 Indication
<p>Breast cancer</p> <p>The content from a vial, equal 3.75 mg triptorelin, is injected intramuscularly once a month (every 4 weeks) in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor (AI).</p> <p>Triptorelin should be commenced after completion of chemotherapy, once pre-menopausal status has been confirmed. Treatment with triptorelin must be initiated at least 6-8 weeks before starting aromatase inhibitor treatment. A minimum of two injections of triptorelin (with an interval of 4 weeks between injections) should be administered before commencement of aromatase inhibitor treatment.</p> <p>During treatment with an aromatase inhibitor, triptorelin must not be interrupted to avoid rebound increases in circulating oestrogens in pre-menopausal women.</p> <p>The recommended treatment duration for adjuvant treatment in combination with other hormonotherapy is up to 5 years.</p> <p>.....</p> <p>Method of administration</p> <p>Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product</p> <p>As with other medicinal products administered by injection, the injection site should be varied periodically.</p> <p>Since Decapeptyl depot 3.75mg is a suspension of microgranules, inadvertent intravascular injection must be strictly avoided.</p> <p>The injection of Decapeptyl depot 3.75mg is administered by health care professionals.</p> <p>For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.</p>	4.2 Posology
<p>Hypersensitivity to GnRH, its analogues or to any of the excipients listed in section 6.1 (see also section 4.8).</p> <p>Pregnancy and breastfeeding.</p> <p>In the pre-menopausal breast cancer setting: Initiation of aromatase inhibitor before adequate ovarian suppression with triptorelin has been achieved (see sections 4.2 and 4.4).</p> <p><i>Prostate cancer</i></p> <p>Decapeptyl Depot 3.75mg should not be administered if the tumour is not hormone-dependent or after surgical castration.</p> <p>In patients with spinal cord compression caused by metastases of their prostate cancer.</p>	4.3 Contraindication
<p>The use of GnRH agonists may cause reduction in bone mineral density. In men, preliminary data suggest that the use of a bisphosphonate in combination with a GnRH agonist may reduce bone mineral loss. Particular caution is necessary in patients with additional risk factors for osteoporosis (e.g. chronic alcohol abuse, smokers, long-term therapy with drugs that reduce bone mineral density, e.g. anticonvulsants or corticoids, family history of osteoporosis, malnutrition).</p> <p>Rarely, treatment with GnRH agonists may reveal the presence of a previously unknown gonadotroph cell pituitary adenoma. These patients may present with a pituitary apoplexy characterised by sudden headache, vomiting, visual impairment and ophthalmoplegia.</p> <p>There is an increased risk of incident depression (which may be severe) in patients undergoing treatment with GnRH agonists, such as triptorelin. Patients should be informed accordingly and treated appropriately if symptoms occur. Patients with known depression should be monitored closely during therapy.</p> <p>Caution is required with intramuscular injection in patients treated with anticoagulants, due to the potential risk of haematomas at the site of injection.</p>	4.4 SPECIAL WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE

After surgical castration triptorelin does not induce any further decrease in serum testosterone levels.

Long-term androgen deprivation either by bilateral orchiectomy or administration of GnRH analogues is associated with increased risk of bone loss and may lead to osteoporosis and increased risk of bone fracture.

Females

It should be confirmed that the patient is not pregnant before prescription of Decapeptyl depot.

Reduction in bone mineral density

The use of GnRH agonists is likely to cause reduction in bone mineral density averaging 1% per month during a six-month treatment period. Every 10% reduction in bone mineral density is linked with about a two to three times increased fracture risk.

No specific data are available for patients with established osteoporosis or with risk factors for osteoporosis (e.g. chronic alcohol abuses, smokers, long-term therapy with drugs that reduce bone mineral density, e.g. anticonvulsants or corticoids, family history of osteoporosis, malnutrition, e.g. anorexia nervosa). Since reduction in bone mineral density is likely to be more detrimental in these patients, treatment with triptorelin should be considered on an individual basis and only be initiated if the benefits of treatment outweigh the risk following a very careful appraisal. Consideration should be given to additional measures in order to counteract loss of bone mineral density.

Breast cancer

In order to ensure adequate ovarian suppression in pre-menopausal women, treatment with triptorelin should be administered for at least 6-8 weeks prior to commencement of an aromatase inhibitor, and monthly triptorelin injections should be administered on schedule and without interruption throughout aromatase inhibitor treatment.

Women who are pre-menopausal at breast cancer diagnosis and who become amenorrhoeic following chemotherapy may or may not have continued oestrogen production from the ovaries. Irrespective of menstrual status, pre-menopausal status should be confirmed following chemotherapy and before commencement of triptorelin, by blood concentrations of oestradiol and follicle-stimulating hormone (FSH) within the reference ranges for pre-menopausal women, in order to avoid unnecessary treatment with triptorelin in the event of a chemotherapy-induced menopause. Following commencement of triptorelin, it is important to confirm adequate ovarian suppression (gonadotrophin analogue-induced menopause) by serial assessments of circulating FSH and oestradiol if this subset of women is to be considered for therapy with an aromatase inhibitor in accordance with current clinical practice recommendations. Accordingly, ovarian suppression should be confirmed by low blood concentrations of FSH and oestradiol prior to starting aromatase inhibitor treatment and measurements should be repeated every three months during this combination therapy with triptorelin and an aromatase inhibitor. This is to avoid aromatase inhibitor-induced rebound increase in circulating oestrogen, with consequential implications for the breast cancer. Of note, circulating FSH levels are lowered in response to gonadotrophin analogue-induced ovarian suppression (induced menopause), unlike in a natural menopause where FSH levels are elevated.

Triptorelin, when used as adjuvant therapy in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor, is associated with a high risk of osteoporosis. Osteoporosis has been reported with a higher frequency following the use of triptorelin in combination with an aromatase inhibitor than in combination with tamoxifen (39% vs 25%).

Bone mineral density should be assessed before starting treatment with triptorelin, especially in women who have multiple risk factors for osteoporosis. These patients should be closely monitored and treatment for, or prophylaxis of, osteoporosis should be initiated when appropriate.

Treatment of pre-menopausal women with hormone receptor-positive early stage breast cancer with triptorelin in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor should follow a careful individual appraisal of the risks and benefits.

Patients who have discontinued triptorelin treatment should also discontinue aromatase inhibitors within 1 month of the last triptorelin administration (1-month formulation).

The risk of musculoskeletal disorders (including joint or musculoskeletal pain) when triptorelin is used in combination with either an aromatase inhibitor or tamoxifen is approximately 89% with the aromatase inhibitor and approximately 76% with tamoxifen.

Hyperglycaemia and diabetes were reported as targeted adverse events at a common frequency with triptorelin in combination with either exemestane or tamoxifen (see section 4.8). Pre-menopausal women with breast cancer receiving triptorelin in combination with either exemestane or tamoxifen should have regular monitoring of risk factors for diabetes

<p>with blood glucose monitoring on a regular basis and appropriate anti-diabetic treatment initiated, if appropriate, according to national guidelines.</p> <p>Depression occurred in approximately 50% of patients treated with triptorelin in combination with either tamoxifen or exemestane in all treatment groups in the TEXT and SOFT studies, but less than 5% of patients had severe depression (grade 3-4). Patients should be informed accordingly and treated as appropriate if symptoms occur. Patients with known depression or depression history should be carefully monitored during therapy.</p> <p>Particular attention should also be paid to the exemestane and tamoxifen prescribing information for relevant safety information when administered in combination with triptorelin.</p> <p>Chemotherapy can induce temporary amenorrhoea or a permanent loss of ovarian function due to cytotoxic damage of gonadal tissue. Retention of pre-menopausal status following completion of chemotherapy should be confirmed as recommended by clinical guidelines by blood concentrations of oestradiol and FSH within the reference ranges for pre-menopausal women.</p> <p>Endometriosis Used at the recommended dose, triptorelin causes constant hypogonadotropic amenorrhoea. If genital haemorrhage occurs after the first month, plasma oestradiol levels should be measured and if levels are below 50 pg/ml, possible organic lesions should be investigated. After withdrawal of treatment, ovarian function resumes and ovulation occurs approximately 2 months after the last injection. A non-hormonal method of contraception should be used throughout treatment including for 1 month after the last injection. Since menstruation should stop during triptorelin treatment, the patient should be instructed to notify her physician if regular menstruation persists.</p> <p>Precocious puberty Treatment of children with progressive brain tumours should follow a careful individual appraisal of the risks and benefits. In girl's initial ovarian stimulation at treatment initiation, followed by the treatment-induced oestrogen withdrawal, may lead, in the first month, to vaginal bleeding of mild or moderate intensity. After discontinuation of treatment the development of puberty characteristics will occur. Information with regards to future fertility is still limited. In most girls, regular menses will start on average one year after ending the therapy. Pseudo-precocious puberty (gonadal or adrenal tumour or hyperplasia) and gonadotropin-independent precocious puberty (testicular toxicosis, familial Leydig cell hyperplasia) should be precluded.</p> <p>Slipped capital femoral epiphysis can be seen after withdrawal of GnRH treatment. The suggested theory is that the low concentrations of oestrogen during treatment with GnRH agonists weaken the epiphysial plate. The increase in growth velocity after stopping the treatment subsequently results in a reduction of the shearing force needed for displacement of the epiphysis.</p> <p>This product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, i.e. essentially "sodium-free".</p>	
<p>When triptorelin is co-administered with drugs affecting pituitary secretion of gonadotrophins caution should be taken and it is recommended that the patient's hormonal status should be supervised.</p> <p>Since androgen deprivation treatment may prolong the QT interval, the concomitant use of Decapeptyl depot with medicinal products known to prolong the QT interval or medicinal products able to induce Torsades de pointes such as class IA (e.g. quinidine, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, methadone, moxifloxacin, antipsychotics, etc. should be carefully evaluated (see section 4.4).</p>	<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p>
<p>No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However the ability to drive and use machines may be impaired should the patient experience dizziness, somnolence and visual disturbances being possible undesirable effects of treatment or resulting from the underlying disease.</p>	<p>4.7 Effects on ability to drive and use machines</p>

4.8 Undesirable effects

System Organ Class	<i>Very Common</i>	<i>Common</i>	<i>Uncommon</i>	<i>Rare</i>	Additional post-marketing AE Frequency not known
Infections and infestations		Urinary tract infections		Nasopharyngitis	
Blood and lymphatic system disorders			Thrombocytosis		
Immune system disorders		Hyper- sensitivity		Anaphylactic reaction	Anaphylactic shock
Metabolism and nutrition disorders			Anorexia, Diabetes mellitus, Gout, Hyperlipidaemia, Increased appetite		
Psychiatric disorders	Decreased libido	mood changes*, loss of libido, depression*	Insomnia, Irritability	Confusional state, Decreased activity, Euphoric mood	Anxiety
Nervous system disorders	Paraesthes- ia in lower limbs	headache, dizziness,	praesthesia	Memory impairment *	
Eye disorders			Visual impairment	visual disturbances , Abnormal sensation in eye,	
Ear and labyrinth disorders			Tinnitus, vertigo		
Cardiovascular disorders			Palpitations		

System Organ Class	<i>Very Common</i>	<i>Common</i>	<i>Uncommon</i>	<i>Rare</i>	Additional post-marketing AE Frequency not known
					QT prolongation* (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Hot flushes	Hypertension		Hypotension	
Respiratory thoracic and mediastinal disorders			Dyspnoea, Epistaxis	Orthopnoea	
Gastrointestinal disorders		nausea, Dry mouth,	Abdominal pain, Constipation, Diarrhoea, vomiting	Abdominal distension, Dysgeusia flatulence	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis		Acne, Alopecia, Erythema, Pruritus, Rash, Urticaria	Blisters, Purpura	Angioneurotic oedema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	Musculoskeletal pain, Pain in extremities	Muscle weakness Arthralgia, Bone pain, Muscle cramp, Myalgia	Joint stiffness, Joint swelling, Musculoskeletal stiffness, Osteoarthritis	
Renal and urinary disorders		,	nocturia, Urinary retention		Urinary incontinence
Reproductive system and breast disorders	Erectile dysfunction (including ejaculation failure, ejaculation disorder)	Pelvic pain	Gynaecomastia, Breast pain, Testicular atrophy, testicular pain		

System Organ Class	<i>Very Common</i>	<i>Common</i>	<i>Uncommon</i>	<i>Rare</i>	Additional post-marketing AE Frequency not known
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Injection site reaction (including erythema inflammation and pain), Oedema	Lethargy, oedema peripheral, pain, rigors, somnolence	Chest pain, Dysstasia, Influenza like illness, Pyrexia	Malaise
Investigations		Weight increase	Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Blood creatinine increased, Blood pressure increased, Blood urea increased, Gamma-glutamyl transferase increased, Weight decreased	Blood alkaline phosphatase increased	

* This frequency is based on class-effect frequencies common for all GnRH agonists

Triptorelin causes a transient increase in circulating testosterone levels within the first week after the initial injection of the sustained release formulation. With this initial increase in circulating testosterone levels, a small percentage of patients ($\leq 5\%$) may experience a temporary worsening of signs and symptoms of their prostate cancer (tumour flare), usually manifested by an increase in urinary symptoms ($< 2\%$) and metastatic pain (5%), which can be managed symptomatically. These symptoms are transient and usually disappear in one to two weeks.

Isolated cases of exacerbation of disease symptoms, either urethral obstruction or spinal cord compression by metastases have occurred. Therefore, patients with metastatic vertebral lesions and/or with upper or lower urinary tract obstruction should be closely observed during the first few weeks of therapy (see Special warnings and special precautions for use).

The use of GnRH agonists, to treat prostate cancer may be associated with increased bone loss and may lead to osteoporosis and increase the risk of bone fracture.

Patients receiving long-term treatment with GnRH analogue in combination with radiation therapy may have more side effects, mostly gastrointestinal and related to radiotherapy.

General tolerance in women (see section 4.4)

As a consequence of decreased oestrogen levels, the most commonly reported adverse events (expected in 10% of women or more) were headache, libido decreased, sleep disorder, mood altered, dyspareunia, dysmenorrhoea, genital haemorrhage, ovarian hyperstimulation syndrome, ovarian hypertrophy pelvic pain, abdominal pain, vulvovaginal dryness, hyperhidrosis, hot flushes and asthenia.

The following adverse reactions, considered as at least possibly related to triptorelin treatment, were reported. Most of these are known to be related to biochemical or surgical castration.

The frequency of the adverse reactions is classified as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Very Common AEs	Common AEs	Uncommon AEs	Additional post-marketing AEs
				Frequency not known
<i>Immune system disorders</i>		Hypersensitivity		Anaphylactic shock
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>			Loss of appetite, Fluid retention	
<i>Psychiatric disorders</i>	Libido decreased, Mood disorder, Sleep disorder (including insomnia),	Depression*, Nervousness	Affect lability, Anxiety, Depression**, Disorientation	Confusional state
<i>Nervous system disorders</i>	Headache	Dizziness	Dysgeusia, Hypoesthesia, Syncope, Memory impairment, Disturbance in attention, Paraesthesia, Tremor	
<i>Eye disorders</i>			Dry eye, Visual impairment	Visual disturbance
<i>Ear and labyrinth disorders</i>			Vertigo	
<i>Cardiac disorders</i>			Palpitations	
<i>Vascular disorders</i>	Hot flushes			Hypertension
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>			Dyspnoea, Epistaxis	
<i>Gastrointestinal disorders</i>		Nausea, Abdominal pain, Abdominal discomfort	Abdominal distension, Dry mouth, Flatulence, Mouth ulceration, Vomiting	Diarrhoea
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Acne, Hyperhidrosis, Seborrhoea		Alopecia, Dry skin, Hirsutism, Onychoclasia, Pruritus, Rash	Angioneurotic oedema, Urticaria
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		Arthralgia, Muscle spasms, Pain in extremities	Back pain, Myalgia	Muscular weakness
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	Breast disorder, Dyspareunia, Genital bleeding (including vaginal bleeding, withdrawal bleed), Ovarian hyperstimulation syndrome, Ovarian hypertrophy, Pelvic	Breast pain	Coital bleeding, Cystocele, Menstrual disorder (including dysmenorrhoea, metrorrhagia and menorrhagia), Ovarian cyst, Vaginal discharge	Amenorrhoea

System Organ Class	Very Common AEs	Common AEs	Uncommon AEs	Additional post-marketing AEs
				Frequency not known
	pain, Vulvovaginal dryness			
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Asthenia	Injection site reaction (including pain, Swelling, erythema and inflammation), Oedema peripheral, Tiredness		Pyrexia, Malaise
<i>Investigations</i>		Weight increased	Weight decreased	Blood alkaline phosphatase increased, Blood pressure increased

*Long term use. This frequency is based on class-effect frequencies common for all GnRH agonists

** Short term use. This frequency is based on class-effect frequencies common for all GnRH agonists

At the beginning of treatment, the symptoms of endometriosis including pelvic pain, dysmenorrhea may be exacerbated very commonly ($\geq 10\%$) during the initial transient increase in plasma oestradiol levels. These symptoms are transient and usually disappear in one or two weeks. Genital hemorrhage including menorrhagia, metrorrhagia may occur in the month following the first injection.

Long-term use of GnRH analogues may lead to bone loss which is a risk factor of osteoporosis.

Breast Cancer

The most commonly observed adverse reactions associated with triptorelin treatment for up to 5 years in combination with either tamoxifen or an aromatase inhibitor in the TEXT and SOFT studies were hot flush, musculoskeletal disorder, fatigue, insomnia, hyperhidrosis, vulvovaginal dryness and depression.

The frequencies of the adverse reactions reported with triptorelin in combination with tamoxifen (N = 2325) or exemestane (N = 2318) are shown in the following table. The classifications are as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$).

System Organ Classes	Very Common	Common	Uncommon	Rare
<i>Cardiac disorders</i>			Myocardial Ischaemia	QT prolongation
<i>Endocrine disorders</i>		Diabetes mellitus (glucose intolerance) Hyperglycaemia		
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Nausea			

System Organ Classes	Very Common	Common	Uncommon	Rare
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Injection site reaction		
Immune system disorders		Hypersensitivity		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal disorder, Osteoporosis	Fracture		
Nervous system disorders			Cerebral ischaemia, Central nervous system haemorrhage	
Psychiatric disorders	Insomnia, Libido decreased, Depression			
Renal and urinary disorders	Urinary incontinence			
Reproductive system and breast disorders	Dyspareunia, Vulvovaginal dryness			
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis			
Vascular disorders	Hot flush, Hypertension	Embolism		

The ADRs identified above should be used in addition to the triptorelin ADRs identified in men and women in tables above to fully describe the ADR profile for the use of OFS in combination with either exemestane or tamoxifen.

Osteoporosis has been reported with a higher frequency with the use of triptorelin in combination with exemestane than in the combination with tamoxifen (39% versus 25%) (See section 4.4).

Musculoskeletal disorder and fractures were also more commonly reported in combination with exemestane than in combination with tamoxifen (89% versus 76% and 6.8% versus 5.2%, respectively)

Hypertension has been reported as a targeted adverse event at a very common frequency with triptorelin in combination with either exemestane or tamoxifen (23% and 22% respectively).

Hyperglycemia and diabetes have been reported as targeted adverse events at a common frequency with triptorelin in combination with either exemestane or tamoxifen (hyperglycemia: 2.6% and 3.4% respectively; diabetes: 2.3% and 2.3% respectively).

General tolerance in children (see section 4.4)

The frequency of the adverse reactions is classified as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Very Common AEs	Common AEs	Uncommon	Additional post-marketing AEs Frequency not known
<i>Immune system disorders</i>		Hypersensitivity		Anaphylactic shock
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>			Obesity	
<i>Psychiatric disorders</i>			Mood altered	Affect lability, Depression, Nervousness
<i>Nervous system disorders</i>		Headache		
<i>Eye disorders</i>			Vision impairment	Visual disturbance
<i>Vascular disorders</i>		Hot flushes		Hypertension
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>			Epistaxis	
<i>Gastrointestinal disorders</i>		Abdominal pain	Vomiting, Constipation, Nausea	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Acne	Pruritus, Rash, Urticaria	Angioneurotic oedema
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>			Neck pain	Myalgia
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	Vaginal bleeding (including haemorrhage, withdrawal bleed, uterine haemorrhage, vaginal discharge, vaginal bleeding including spotting)		Breast pain	
<i>General disorders and administration site conditions</i>		Injection site reaction (including pain, erythema and inflammation)	Malaise	
<i>Investigations</i>		Weight increased		Blood prolactin increased, Blood pressure increased

Uncommonly pressure sensitive infiltrations at the injection site have been reported in other triptorelin products after subcutaneous injection

5.1 Clinical efficacy

Prostate cancer

Following a single intramuscular injection of Decapeptyl depot 3.75 mg to healthy male volunteers, serum testosterone levels first increased by peaking on day 4 and thereafter declined to low levels by 4 weeks. By week 8, following this single injection, low levels of testosterone were no longer maintained. A similar serum testosterone profile was observed in patients with advanced prostate cancer when injected intramuscularly with triptorelin embonate and following the second injection testosterone levels were maintained within the castrate range.

Breast cancer

Clinical studies performed in pre-menopausal women with hormone receptor-positive early stage breast cancer have been conducted with triptorelin in order to suppress oestradiol ovarian secretion, the main source of oestrogens. Based on studies performed in healthy women and women with endometriosis, the effect of triptorelin is achieved 3-4 weeks after administration.

Two phase 3 studies (SOFT and TEXT) have explored the 5-year benefit of ovarian function suppression (OFS) in combination with tamoxifen (T) or an aromatase inhibitor (exemestane - E) in pre-menopausal women with hormone receptor-positive early stage breast cancer.

Triptorelin was the main treatment used to achieve OFS (91.0% of randomised subjects in the SOFT study, and 100% in the TEXT study). The remaining 9% of women in the SOFT study had bilateral oophorectomy or bilateral ovarian irradiation.

The SOFT study included subjects following breast surgery who remained pre-menopausal after the completion of adjuvant or neoadjuvant chemotherapy and pre-menopausal women who had not received chemotherapy and for whom adjuvant T alone was considered suitable treatment. Subjects were randomised to receive E+OFS, T+OFS or T alone. In the TEXT study women were included following breast surgery and randomised to treatment with T+OFS or E+OFS; those receiving chemotherapy commenced it concurrently with the GnRH analogue after randomization. Efficacy in both studies was measured using the primary endpoint of 5-year disease-free survival (DFS) and secondary endpoints included breast cancer-free interval (BCFI), distant recurrence-free interval (DRFI) and overall survival (OS).

SOFT study results

The SOFT study was designed to answer the question of the added value of OFS to tamoxifen as adjuvant treatment of pre-menopausal women with hormone receptor-positive early stage breast cancer.

This OFS question analysis compared DFS between subjects randomly assigned to T+OFS versus T alone. At a median follow-up of 67 months (5.6 years), DFS events were reported for 299/2033 subjects (14.7%) in the intention-to-treat population (ITT).

Overall, 53.3% of subjects received prior chemotherapy (i.e. subjects who tended to have a high risk of recurrence of breast cancer). The absolute difference at 5 years was more notable among subjects who received prior chemotherapy: DFS, 80.7% (T+OFS) versus 77.1% (T alone) (Table 1).

Table 1 OFS Question: 67-month Efficacy Results for Subjects who Received Prior Chemotherapy (ITT Population)

Efficacy Endpoints	T Alone N=542		T+OFS N=542		T Alone vs T+OFS Hazard Ratio (95% CI)
	Events	Event-free rates (%)	Events	Event-free rates (%)	
DFS[a]	122	77.1	107	80.7	0.82 (0.64 to 1.07)
BCFI	116	78.0	97	82.5	0.78 (0.60 to 1.02)

DRFI	90	83.6	82	84.8	0.87 (0.64 to 1.17)
OS[b]	57	90.9	39	94.5	0.64 (0.42 to 0.96)

BCFI=breast cancer-free interval, CI=confidence interval, DFS=disease-free survival, DRFI=distant recurrence-free interval, ITT=intention-to-treat, OFS=ovarian function suppression, OS=overall survival, T=tamoxifen

a Disease-free survival is defined as the first occurrence of local or distant recurrence, contralateral breast cancer, or death from any cause

b Overall survival data immature at 67-months.

Combined SOFT and TEXT study results

The TEXT study was designed to evaluate the role of aromatase inhibitors (AIs) (exemestane) in the adjuvant treatment of pre-menopausal women with hormone receptor-positive early stage breast cancer who are treated with OFS. The AI Question analysis combined the TEXT and SOFT studies and compared DFS between subjects randomly assigned to E+OFS versus T+OFS.

At a median follow-up of 68 months (5.7 years), DFS events were reported for 514/4690 subjects (11.0%) in the ITT population. Overall, the estimated 5-year DFS was improved at 91.1% (95% CI, 89.7% to 92.3%) among subjects assigned E+OFS versus 87.3% (95% CI, 85.7% to 88.7%) among subjects assigned T+OFS (HR=0.717; 95% CI, 0.602 to 0.855; p=0.0002). Table 2 shows the efficacy results for subjects who received prior chemotherapy in the AI analysis.

Table 2 AI Question: 68-month Efficacy Results for Subjects who Received Prior Chemotherapy (ITT Population)

Efficacy Endpoints	E+OFS N=544		T+OFS N=543		Hazard Ratio E+OFS vs T+OFS (95% CI)
	Events	Event-free rates (%)	Events	Event-free rates (%)	
DFS[a]	81	84.3	98	80.6	0.838 (0.625 to 1.125)
BCFI	72	86.1	90	82.2	0.818 (0.600 to 1.116)
DRFI	61	88.0	77	84.6	0.808 (0.577 to 1.131)
OS[b]	46	91.8	35	94.1	1.387 (0.894 to 2.154)

AI=aromatase inhibitor, BCFI=breast cancer-free interval, CI=confidence interval, DFS=disease-free survival, E=exemestane, DRFI=distant recurrence-free interval, ITT=intention-to-treat, OFS=ovarian function suppression, OS=overall survival, T=tamoxifen

a Disease-free survival is defined as the first occurrence of local or distant recurrence, contralateral breast cancer, or death from any cause.

b Overall survival data immature at 68-months.

An updated analysis after a median follow-up of 8 years has confirmed the positive benefit/risk profile of 5-year triptorelin treatment.

בעלון לצרכן	
פרק	העדכון לתשומת לבכם, הטקסט מטה כולל רק את העדכונים שמהווים החמרות. למידע מלא יש לעיין בעלון
1. למה מיועדת התרופה?	<p>התרופה מיועדת</p> <ul style="list-style-type: none"> • לטיפול בסרטן ערמונית מתקדם, תלוי הורמונים • להורדת רמת הורמוני המין • לטיפול בהתבגרות מינית מוקדמת, • כטיפול נלווה לטמוקסיפן או מעכב ארומטז בנישים לפני מנופאזה. לאחר סיום כימותרפיה, שסובלות מסרטן שד בשלב מוקדם המגיב להורמונים וגם בגברים עם סרטן שד בסיכון גבוה להישנות המחלה.
2. לפני שימוש בתרופה	<p>אין להשתמש בתרופה:</p> <ul style="list-style-type: none"> • אם אתה רגיש (אלרגי) לטריפטורלין, אנלוגים אחרים של ההורמון המשחרר גונדוטורופין (GnRH) ידוע גם בשם (LHRH), או לאחד ממרכיבי התרופה (ראה סעיף 6). • גברים • במקרה של גרורות בעמוד השדרה. • תרופה זו אינה מיועדת לחולים עם סרטן הערמונית שאינו תלוי הורמונים או במקרה של סירוס ניתוחי. • אם הנך בהריון או מניקה • אין להתחיל טיפול במעכב ארומטז לפני השגת עיכוב משמעותי של פעילות שחלתית עם טריפטורלין <p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p> <ul style="list-style-type: none"> • לאחר סירוס ניתוחי, טריפטורלין אינו גורם לירידה נוספת ברמות הטסטוסטרון בדם, ולכן אין להשתמש בו. <p>.....</p> <p>בילדים ומתבגרים:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ספר לרופא אם הילד סובל מגידול במוח. • בנות עם התבגרות מינית מוקדמת עלולות לסבול מדימום וגינלי בחודש הראשון של הטיפול. • לאחר סיום הטיפול הילד יפתח מאפיינים של התבגרות מינית. • מידע לגבי פוריות עתידית עדיין מוגבל. ברוב הבנות, דימום וסדיר יתחיל בממוצע כשנה לאחר סיום הטיפול • הפרעה בגדילת קצה עליון של עצם הירך ולמצב רפואי שנקרא החלקה של לוחית צמיחה בראש עצם הירך. מצב זה נצפה לאחר סיום הטיפול והוא עלול לגרום לצליעה, כאב ברכיים, כאב בירך, נוקשות בירך, רגליים שפונות החוצה, הגבלה בתנועת הירך
3. כיצד תשתמש בתרופה?	<p>אם שכחת לקבל זריקה בזמן הדרוש (פעם בחודש), התייעץ עם הרופא המטפל.</p> <p>יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא. זה חשוב במיוחד אצל מטופלות סרטן שד המשתמשות בדקפפטיל דפו יחד עם מעכב ארומטז, כיוון שהפסקה של הטיפול עלולה לגרום לעליה ברמת אסטרוגן. הרופא שלך יעקוב אחר רמות אסטרוגן במהלך הטיפול בדקפפטיל דפו. אם את מפסיקה א הטיפול בדקפפטיל דפו עליך לסיים גם את הטיפול במעכב ארומטז תוך חודש לאחר קבלת מנה אחרונה של דקפפטיל דפו.</p>
תופעות לוואי	<p>תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה</p> <ul style="list-style-type: none"> • גלי חום, • חולשה • הזעת יתר • כאב גב • תחושת עקצוץ ברגליים • • אין אונות, ירידה בחשק המיני <p>תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100</p> <ul style="list-style-type: none"> • בחילה, יובש בפה • כאב, חבורות, אדמומיות ונפיחות במקום ההזרקה, בצקת (הצטברות נוזלים ברקמות הגוף) • כאבי גב, כאב בשרירים ובמפרקים, כאב בזרועות וברגליים, עוויתות שרירים בגפיים התחתונות • לחץ דם גבוה • תגובות אלרגיות • עליה במשקל

<ul style="list-style-type: none"> • סחרחורת (dizziness), כאב ראש • אובדן חשק מיני • דיכאון, תנודות במצב רוח • • 	
<p><u>תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ירידה בספירת הטסיות עם עליית הסיכון לדימום או חבורות • דפיקות לב • צלצולים באוזניים, סחרחורת (vertigo), הפרעות ראייה • כאב בטן, עצירות, שלשול, הקאות • ישנוניות, צמרמרות המלוות בהזעה וחרם, כאב • השפעה על ספירת דם (כולל עליה באנזימי כבד), עליה בלחץ דם • ירידה במשקל • אובדן תאבון, עליה בתאבון, שגדון (כאבים חזקים ונפיחות במפרקים בדרך כלל באגודל), סוכרת, עליה בשומנים בדם • כאב מפרקים, התכווציות שרירים, חולשת שרירים, כאב שרירים, נפיחות ורגישות, כאב עצמות • תחושת עקצוץ ונימול • חוסר יכולת לישון, עצבנות • הגדלת שדיים בגברים, כאב בשדיים, הקטנת אשכים, כאב באשכים • קשיי נשימה • אקנה, נשירת שער, גרד, פריחה, אדמומיות של העור, סרפדת • השתנה לילית, הפרעות במתן שתן • דימום מהאף 	
<p><u>תופעות לוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות ב 1-10 (נדירות) מתוך 10,000:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • כתמים אדומים או סגולים על העור • תחושה לא תקינה בעין, הפרעות בראייה • תחושת מלאות בבטן, גזים, שינויים בחוש הטעם • כאב בחזה • קושי לעמוד • תסמינים דמוי שפעת, עליה בחום גוף • תגובות אנפילקטיות (תגובה אלרגית חמורה שעלולה לגרום סחרחורת וקשיי נשימה) • דלקת באף ובגרון • נוקשות במפרקים, נפיחות במפרקים, נוקשות שרירים, אוסטאוארטריטיס (דלקת מפרקים ניוונית) • אובדן זכרון • תחושת בלבול, ירידה בפעילות, תחושת של התרוממות רוח • קוצר נשימה בשכיבה • שלפוחיות • ירידה בלחץ דם • עליה באנזימי כבד <p>תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה): תגובות אנפילקטיות (תגובות אלרגיות חמורות עם חום, פריחה, נפיחות ולפעמים ירידה בלחץ דם), שינויים ב ECG (הארכת מקטע QT), תחושה של חוסר נוחות, חרדה, נפיחות בפנים, לשון או לועה, קשיי בליעה, סרפדת וקשיי נשימה (אנגיואדמה), אי נקיטת שתן</p>	
<p>נשים</p> <p>סרטן השד</p> <p>תופעות לוואי הבאות נצפו במתן דקפפטיל דפו לטיפול בסרטן השד בשילוב עם טמוקסיפן או מעכב ארומטז</p>	
<p><u>תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה</u></p> <p><u>בחילות</u></p> <p><u>תחושת עייפות קיצונית</u></p> <p><u>כאבי שרירים ומפרקים</u></p> <p><u>ירידה בצפיפות העצם</u></p> <p><u>גלי חום</u></p> <p><u>הזעת יתר, קשיי שינה</u></p> <p><u>דיכאון</u></p> <p><u>ירידת בחשק המיני, יובש בנרתיק, כאב בזמן קיום יחסי מין</u></p> <p><u>אי נקיטת שתן</u></p> <p><u>עליה בלחץ דם</u></p>	

<p><u>תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100</u></p> <p>סוכרת עליה בסוכר בדם (היפרגליקמיה) כאב, חבורות אדמומיות ונפיחות במקום ההזרקה תגובות אלרגיות שברים בעצמות קרישי דם בכלי דם</p> <p><u>תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000</u></p> <p>דימום מוחי חוסר אספקת דם למוח או ללב</p> <p><u>תופעות לוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות ב 1-10 (נדירות) מתוך 10000</u></p> <p>שינויים ב ECG (הארכת מקטע QT)</p> <p>אנדומטריוזיס</p> <p><u>תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה</u></p> <p>הפרעות שינה, שינוי מצב רוח כאב ראש גלי חום הזעת יתר, אקנה, עור שומני הפרעות בשדיים, כאב בזמן קיום יחסי מין, דימום מאיבר מין, ירידה בחשק המיני, גירוי יתר שחלתי, הגדלת שחלות, כאב באגן, יובש בנרתיק</p> <p><u>תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100</u></p> <p>תחושת חולי, כאב או חוסר נוחות בבטן כאב מפרקים, התכווצות שרירים, כאב בידיים ורגליים כאב בשדיים כאב, חבורות, אדמומיות ונפיחות במקום ההזרקה, נפיחות ורגישות עייפות תגובה אלרגית עליה במשקל דכאון, עצבנות סחרחורת (dizziness)</p> <p><u>תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000</u></p> <p>דפיקות לב מהירות סחרחורת (vertigo) עיניים יבשות, טשטוש ראייה נפיחות, הקאות, גזים, יובש בפה, כיבים בפה ירידה במשקל ירידה בתאבון, אגירת נוזלים כאב גב, כאבי שרירים שינויים בחוש הטעם, אובדן תחושה, אובדן הכרה זמני, אובדן זכרון, חוסר ריכוז, עקצוץ או נימול, תנועות שרירים לא רצונית שינויי מצב רוח, חרדה, חוסר התמצאות דימום לאחר קיום יחסי מין, צניחת איברים, מחזור חודשי לא סדיר, מחזורם כבדים וקשים, ציסטות קטנות (נפיחות) בשחלות שעלולות לגרום לכאב, הפרשות וגינליות קשיי נשימה, דימום מהאף נשירת שער, שיעור יתר על הגוף עור יבש, ציפורניים שבירות, גרד, פריחה עורית</p> <p>תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה): תגובות אנפילקטיות (תגובות אלרגיות חמורות עם חום, פריחה, נפיחות ולפעמים ירידה בלחץ דם), בלבול, הפרעות ראייה, שלשול, נפיחות בפנים, לשון או לועה, קשיי בליעה, סרפדת וקשיי נשימה (אנגיואדמה), חולשת שרירים, העדר מחזור חודשי, עלייה בחום גוף, תחושה של חוסר נוחות, שינוי בבדיקות דם (עליה באנזימי כבד), עליה בלחץ דם</p> <p>ילדים</p> <p><u>תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה</u></p> <p>דימום וגינלי עלול לקרות בבנות בחודש הראשון של הטיפול</p> <p><u>תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100</u></p> <p>תגובות אלרגיות כאב ראש גלי חום</p>	
--	--

<p> כאב בטן כאב, חבורות, אדמומיות ונפיחות במקום הזרקה עליה במשקל אקנה </p> <p> תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000 משטוש ראייה הקאות, עצירות, בחילות תחושת חוסר נחות עודף משקל כאב צוואר שינויים מצב רוח כאב בשדיים דימום מהאף גרד, פריחה או סרפדת </p> <p> תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה): תגובות אנפילקטיות (תגובות אלרגיות חמורות עם חום, פריחה, נפיחות ולפעמים ירידה בלחץ דם), שינויים במצב רוח, זכאון, עצבנות, הפרעות ראייה, נפיחות בפנים, לשון או לועה, קשיי בליעה, סרפדת וקשיי נשימה (אנגיואדמה), כאב שרירים, שינויים בבדיקות דם, כולל רמות הרמונים, עליה בלחץ דם </p>	
--	--

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום באתר האינטרנט של אגף הרוקחות. ניתן גם לקבל את העלונים בעותק קשיח ע"י פניה לבעל הרישום: חברת פרינג פרמצאוטיקלס בע"מ, רחוב השיטה 8 קיסריה.

בברכה,
אורית זוזוט

מנהלת רגולציה ואיכות
פרינג פרמצאוטיקלס בע"מ