

Pamorelin®

Serbuk liofilisasi untuk injeksi



Komposisi:
Tiap vial mengandung *Triptorelin embonate* setara dengan *Triptorelin* 3,75 mg

Pelarat:
Tiap ampul mengandung *Water for injection* 2 ml

Farmakologi:
Triptorelin, suatu agonis GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), bekerja sebagai penghambat kuat sekresi gonadotropin bila diberikan secara berkala/teratur dan dalam dosis terapeutik. Pada awalnya, *triptorelin* menyebabkan peningkatan sementara *lutinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH) dalam sirkulasi, dengan disertai kenaikan kadar testosteron, estrogen, dan progesteron dalam plasma. Selanjutnya menghambat pelepasan gonadotropin yang menyebabkan testosteron atau estrogen dalam plasma menurun sampai pada tingkat kastrasi-dan prapubertas serta pascamenopause setelah 2-4 minggu. Efek ini umumnya bersifat reversibel saat obat dihentikan. Pada wanita yang mendapatkan terapi, menstruasi akan kembali 2-3 bulan setelah injeksi terakhir PAMORELIN®.

Pada pria dengan kanker prostat
Penurunan kadar serum testosterone hingga rentang yang biasanya terlihat pada pria yang menjalani bedah kastrasi terjadi sekitar 2 sampai 4 minggu setelah awal terapi. PAMORELIN® 3,75 mg dirancang untuk melepaskan *triptorelin* 3,75 mg selama periode sebulan. Sekali kadar testosteron setelah kastrasi telah tercapai pada akhir bulan pertama, kadar serum testosteron dijaga selama pasien mendapatkan injeksi setiap empat minggu. Hal ini berdampak pada atrofi pelengkap organ seksual. Efek ini umumnya bersifat reversibel saat obat dihentikan. Efektivitas pengobatan dapat dipantau melalui pengukuran kadar serum testosteron dan antigen prostat spesifik (PSA). Pada hewan, pemberian *triptorelin* menghasilkan penghambatan terhadap pertumbuhan beberapa tumor prostat sensitif-hormon pada model uji. Pemberian *triptorelin* secara terus-menerus memicu penekanan sekresi estrogen sehingga memungkinkan penghambatan pada jaringan endometrium ekktopik. Pemberian *triptorelin* memicu fase awal stimulasi gonadotropin (FSH dan LH) diikuti oleh fase penghambatan. Pengobatan ini memastikan penekanan puncak LH sementara yang memungkinkan peningkatan pembentukan folikel dan peningkatan pengambilan folikel sehingga menghasilkan persentase kehamilan yang lebih besar tiap siklus.

Farmakokinetika:
Absorpsi
Setelah injeksi tunggal intramuskular PAMORELIN® 3,75 mg pada relawan pria sehat, rata-rata konsentrasi serum puncak *triptorelin* sebesar 28,4 ng/ml dalam waktu 1-3 jam dan 0,084 ng/ml dalam waktu 4 minggu. Bioavailabilitas *triptorelin* intramuskular relatif terhadap *triptorelin* intravena yaitu sekitar 83%. Setelah pemberian PAMORELIN® 3,75 mg secara intramuskular berulang setiap bulan, tidak ada akumulasi bermakna yang teramati. Setelah pemberian intramuskular *triptorelin* embonate formulasi 1 bulan pada wanita sehat pramenopause, konsentrasi serum *triptorelin* mencapai puncak pada 2 jam (kisaran 1 sampai 4 jam) setelah pemberian dosis dengan rata-rata geometrik C_{max} 18,5 ng/ml (kisaran 1,34 sampai 35,7 ng/ml). Rata-rata geometrik AUC setelah 29 hari adalah 211,6 ng-jam/ml (kisaran 39,1 sampai 349,5 ng-jam/ml).

Distribusi
Hasil investigasi farmakokinetik yang dilakukan terhadap pria sehat mengindikasikan bahwa setelah pemberian bolus intravena, *triptorelin* didistribusikan dan dieliminasi berdasarkan model 3 kompartemen dan waktu paruh yang sesuai yaitu sekitar 6 menit, 45 menit, dan 3 jam. Volume distribusi *triptorelin* pada kondisi tenang setelah pemberian intravena *triptorelin acetate* 0,5 mg yaitu sekitar 30 liter pada relawan pria sehat. Karena tidak ada bukti bahwa *triptorelin* pada konsentrasi yang memberikan efek klinis berkaitan pada protein plasma, maka interaksi obat yang melibatkan pergeseran sisi ikatan kemungkinan tidak terjadi.

Metabolisme
Metabolit *triptorelin* tidak ditemukan pada manusia. Namun, data farmakokinetik pada manusia menunjukkan bahwa fragmen terminal C yang dihasilkan dari pembongkaran jaringan hancur secara sempurna di dalam jaringan atau secara cepat dihancurkan lebih lanjut di dalam plasma, atau diabsorpsi oleh ginjal.

Eliminasi
Triptorelin dieliminasi melalui hati dan ginjal. Setelah pemberian intravena *triptorelin* 0,5 mg pada relawan pria sehat, sebanyak 42% dari dosis diekskresikan melalui urin dalam bentuk *triptorelin* utuh, yang meningkat menjadi 62% pada subjek dengan gangguan hati. Karena bersih kreatinin pada relawan sehat sekitar 150 ml/menit dan hanya 90 ml/menit pada subjek dengan gangguan hati, hal ini mengindikasikan bahwa tak merupakan tempat eliminasi utama *triptorelin*. Pada relawan sehat ini, waktu paruh sebenarnya dari *triptorelin* adalah 2,8 jam dan total bersih *triptorelin* 212 ml/menit, tergantung pada kombinasi eliminasi hati dan ginjal.

Populasi khusus lainnya
Setelah pemberian intravena *triptorelin* 0,5 mg pada subjek dengan insufisiensi ginjal sedang (CrCl 40 ml/menit), waktu paruh eliminasi *triptorelin* 6,7 jam; 7,81 jam pada subjek dengan insufisiensi ginjal berat (CrCl 8,9 ml/menit) dan 7,65 jam pada pasien dengan gangguan fungsi hati (CrCl 89,9 ml/menit). Pengaruh usia dan sex terhadap farmakokinetik *triptorelin* belum diuji secara sistematis. Namun, data farmakokinetik yang diperoleh pada relawan pria muda sehat berusia 20 sampai 22 tahun dengan kenaikan bersih kreatinin (sekitar 150 ml/menit) mengindikasikan bahwa *triptorelin* dieliminasi dua kali lebih cepat pada populasi muda. Hal ini terkait pada fakta bahwa bersih *triptorelin* berkorelasi terhadap bersih kreatinin total, yang diketahui menurun seiring dengan usia. Tidak ada penyesuaian dosis yang direkomendasikan pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati.

Indikasi:
- Pengobatan *locally advanced* atau *metastatic, hormone-dependent prostate cancer*.
- Sebagai obat yang diberikan bersamaan dan setelah radioterapi pada pasien dengan *high risk localized* atau *locally advanced prostate cancer*.
- Pengobatan endometriosis dan digunakan dalam fertilisasi *in vitro* (IVF).

Kontraindikasi:
Triptorelin dikontraindikasikan pada:
- Pasien yang hipersensitif terhadap GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), analognya atau eksipien dalam sediaan.
- Pasien selama periode kehamilan dan menyusui.
- Pasien dengan osteoporosis yang serius.
- Pasien dengan kanker prostat yang mengalami metastasis vertebra atau kompresi medula spinalis dan obstruksi uretra.

Dosis dan cara pemberian:
Dosis
Dosis PAMORELIN® 3,75 mg yang dianjurkan adalah 3,75 mg *triptorelin* (1 vial) diberikan **satu kali dalam sebulan** (4 minggu) sebagai injeksi tunggal intramuskular. Pada *high risk localized* atau *locally advanced hormone-dependent prostate cancer* sebagai obat yang diberikan bersamaan dan setelah terapi radiasi, data klinis menunjukkan bahwa radioterapi yang diikuti dengan 3 tahun terapi pengurangan androgen lebih baik daripada radioterapi yang diikuti dengan 6 bulan terapi pengurangan androgen. Durasi terapi pengurangan androgen yang dianjurkan oleh pedoman-pedoman medis adalah 2-3 tahun pada populasi pasien yang menerima radioterapi. Pada wanita, pengobatan dimulai selama fase awal folikel. Pengobatan endometriosis tidak boleh lebih dari 6 bulan. *Down-regulation* dalam hal reproduksi berbantuan medis (IVF, GIFT) atau induksi pematangan folikel selama perawatan tanpa bantuan medis, dan lain-lain. Satu injeksi intramuskular *triptorelin* diberikan pada hari kedua siklus. Pada umumnya, stimulasi oleh gonadotropin harus dilakukan saat kadar plasma estrogen kurang dari 50 pg/ml (biasanya sekitar hari ke-15 siklus).

Cara pemberian
Seperti obat lainnya yang diberikan melalui injeksi, tempat penyuntikan sebaiknya diubah secara berkala. Sekali direkonstitusi, suspensi PAMORELIN® 3,75 mg harus diinjeksikan secara intramuskular dengan relatif cepat dan tanpa interupsi untuk menghindari potensi penyumbatan jarum.

Perhatian diberikan sebelum penanganan atau pemberian obat
Karena PAMORELIN® 3,75 mg merupakan suspensi mikrogranul, injeksi intravaskular yang tidak disengaja, harus benar-benar dihindari. PAMORELIN® 3,75 mg harus diberikan di bawah pengawasan dokter. Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan ginjal atau hati.

Instruksi untuk rekonstitusi dalam leaflet ini harus diikuti secara benar
Suspensi untuk injeksi harus direkonstitusi menggunakan teknik aseptik dan hanya menggunakan ampul pelarut yang disediakan untuk injeksi. Gunakan *syringe* 3 ml yang steril dengan jarum steril 20- atau 21-gauge, kemudian tarik **2 ml water for injection** steril ke dalam ampul. Masukkan ampul dalam vial yang berisi serbuk. Goyangkan vial secara perlahan dan menyeluruh untuk mendispersi serbuk secara sempurna sampai terbentuk suspensi berwarna putih susu yang homogen. Penting untuk memeriksa tidak ada serbuk yang belum tersuspensi dalam vial. Suspensi yang diperoleh, selanjutnya harus ditarik kembali ke dalam *syringe*. Garis jarum yang telah digunakan untuk rekonstitusi dengan jarum steril 20- atau 21-gauge yang baru untuk memberikan obat.

Karena obat berbentuk suspensi, **injeksi harus diberikan segera setelah direkonstitusi** untuk mencegah pengendapan.

Perhatian khusus untuk pembuangan dan penanganan lainnya
Hanya untuk satu kali penggunaan. Jarum yang sudah terpakai, suspensi yang tidak terpakai atau bahan limbah lainnya harus dibuang sesuai dengan persyaratan lokal.

Inkompatibilitas
Obat ini tidak boleh dicampur dengan obat lain.

Peringatan dan perhatian:
Penurunan kepadatan mineral tulang (bone mineral density)
Penggunaan agonis GnRH dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang. Pada pria, penggunaan *bisphosphonate* yang dikombinasikan dengan agonis GnRH dapat menurunkan hilangnya mineral tulang. Perhatian khusus penting untuk pasien dengan tambahan faktor risiko osteoporosis (contoh: penyalahgunaan alkohol yang kronik, perokok, terapi jangka panjang dengan obat-obat yang menurunkan kepadatan mineral tulang, contoh: antikonvulsan atau kortikoid, riwayat keluarga yang osteoporosis, malnutrisi).

Wanita
Penggunaan agonis GnRH cenderung menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang rata-rata 1% tiap bulan selama periode enam bulan pengobatan. Setiap penurunan 10% kepadatan mineral tulang dihubungkan dengan dua sampai tiga kali peningkatan risiko patah tulang. Pada sebagian besar wanita, pemulihan hilangnya jaringan tulang terjadi setelah terapi dihentikan. Tidak ada data spesifik untuk pasien dengan osteoporosis atau dengan faktor risiko osteoporosis (contoh: penyalahgunaan alkohol yang kronik, perokok, terapi jangka panjang dengan obat-obat yang menurunkan kepadatan mineral tulang, contoh: antikonvulsan atau kortikoid, riwayat keluarga yang osteoporosis, malnutrisi, contoh: anoreksia nervosa).

Karena penurunan kepadatan mineral tulang cenderung lebih membahayakan pada pasien-pasien ini, pengobatan dengan *triptorelin* harus dipertimbangkan secara individual dan hanya dimulai apabila manfaat pengobatan lebih besar daripada risiko setelah dilakukan penilaian dengan sangat hati-hati. Langkah-langkah tambahan harus dipertimbangkan untuk dilakukan agar dapat mengatasi hilangnya kepadatan mineral tulang. Jarang terjadi, pengobatan dengan agonis GnRH dapat menimbulkan adenoma sel gonadotrop pituitari yang tidak diketahui sebelumnya. Pasien-pasien ini dapat menunjukkan *pituitary apoplexy* yang ditandai dengan sakit kepala tiba-tiba, muntah, gangguan penglihatan, dan otot mata melemah. Terdapat peningkatan risiko insiden depresi (yang dapat menjadi berat) pada pasien yang sedang menjalani pengobatan dengan agonis GnRH, seperti *triptorelin*. Pasien harus diawasi dengan cermat dan diambil dengan tepat apabila gejala muncul. Pasien yang diketahui mengalami depresi harus dipantau secara teratur saat selama terapi.

- Perhatian khusus diperlukan terhadap injeksi intramuskular pada pasien yang menggunakan antikoagulan karena risiko potensial hematoma pada tempat penyuntikan.
- PAMORELIN® 3,75 mg mengandung kurang dari 1 mmol (23 mg) natrium tiap dosis, sehingga pada dasarnya dapat dikatakan "bebas natrium".
- **Kanker prostat**
Pada awalnya, *triptorelin*, seperti agonis GnRH lainnya, menyebabkan peningkatan sementara kadar serum testosteron. Sebagai akibatnya, kasus-kasus yang terpisah terkait perburukan sementara tanda dan gejala kanker prostat kadang-kadang terjadi selama minggu-minggu pertama pengobatan. Selama fase pengobatan awal, perlu mempertimbangkan penambahan antiandrogen yang sesuai untuk mengatasi peningkatan kadar serum testosteron di awal dan perburukan gejala-gejala klinis. Sejumlah kecil pasien dapat mengalami perburukan sementara tanda dan gejala kanker prostat mereka (penyebaran tumor) dan peningkatan sementara rasa nyeri pada kanker (nyeri metastasis), yang dapat diatasi secara simptomatik. Seperti agonis GnRH lainnya, telah diamati adanya kasus-kasus terpisah kompresi medula spinalis atau penyumbatan uretral. Apabila terjadi kompresi medula spinalis atau gangguan ginjal, pengobatan standar

terhadap komplikasi ini harus dimulai, dan pada kasus-kasus ekstrem, harus dipertimbangkan untuk segera dilakukan tindakan orkiektomi (pembedahan kastrasi). Pemantauan secara hati-hati dilakukan selama minggu-minggu pertama pengobatan, khususnya pada pasien yang mengalami metastasis vertebra, dengan risiko kompresi medula spinalis, dan pada pasien dengan penyumbatan saluran kemih. Setelah pembedahan kastrasi *triptorelin* tidak menginduksi penurunan lebih lanjut terhadap kadar serum testosteron. Sekali kadar testosteron kastrasi tercapai pada akhir bulan pertama, kadar serum testosteron dijaga selama pasien mendapatkan injeksi tiap bulannya (4 minggu). Efektivitas pengobatan dapat dipantau melalui pengukuran kadar serum testosteron dan antigen spesifik prostat. Pengurangan androgen jangka panjang baik melalui orkiektomi bilateral maupun pemberian analog GnRH berkaitan dengan meningkatnya risiko hilangnya jaringan tulang dan dapat menyebabkan osteoporosis serta meningkatnya risiko patah tulang. **Terapi pengurangan androgen dapat memperpanjang interval QT**
Pada pasien dengan riwayat atau mempunyai faktor risiko perpanjangan QT dan pada pasien yang menerima obat bersamaan dengan obat yang dapat memperpanjang interval QT (lihat **Interaksi obat**) dokter harus menilai rasio antara manfaat dan risiko termasuk potensi terjadinya *torsades de pointes* sebelum memulai pemberian PAMORELIN® 3,75 mg. Telah teramati bahwa pasien dapat mengalami perubahan metabolik (contoh intoleransi glukosa), atau peningkatan risiko penyakit kardiovaskular selama terapi pengurangan androgen. Pasien yang berisiko tinggi terkena penyakit metabolik atau kardiovaskular harus dinilai secara hati-hati sebelum pengobatan dimulai dan dipantau secara memadai selama terapi pengurangan androgen. Pemberian *triptorelin* pada dosis terapeutik menyebabkan penekanan pada sistem gonad pituitari. Fungsi normal biasanya dapat kembali setelah pengobatan dihentikan. Oleh karena itu, tes diagnostik fungsi gonad pituitari yang dilakukan selama dan setelah pengobatan dengan analog GnRH dapat memberikan pemahaman yang salah. **Endometriosis; IVF**
Penggunaan agonis GnRH dosis yang dianjurkan, *triptorelin* menyebabkan amenorea hipogonadotropik yang konstan. Jika digunakan untuk tujuan awal stimulasi gonadotropin, kadar plasma estradiol harus diukur dan jika kadar berada di bawah 50 pg/ml, harus diperiksa adanya kemungkinan lesi-esi organik. Pemulihan folikel, yang diinduksi oleh penggunaan analog GnRH dan gonadotropin, dapat meningkat secara nyata pada sebagian kecil pasien yang memiliki kecenderungan, terutama kondisi *polycystic ovarian syndrome*. Pemberian *triptorelin* pada dosis terapeutik menyebabkan penekanan pada sistem gonad pituitari (OHSS) terkait dengan penggunaan *triptorelin* dalam kombinasi dengan gonadotropin. Setelah penghentian pengobatan, fungsi ovarium dapat kembali lagi dan ovulasi terjadi sekitar 2 bulan setelah injeksi terakhir. Metode kontrasepsi nonhormonal sebaiknya digunakan selama pengobatan termasuk selama 1 bulan setelah injeksi terakhir. Setelah menstruasi berhenti selama pengobatan *triptorelin*, pasien sebaiknya diinstruksikan untuk memberitahukan pada dokter apabila menstruasi masih terus berlanjut.

Kehamilan dan menyusui
Triptorelin tidak boleh digunakan selama kehamilan karena penggunaan bersama agonis GnRH secara teoritis berkaitan dengan risiko aborsi atau abnormalitas janin. Sebelum penggunaan, wanita subur harus diperiksa dengan teliti untuk mencegah kehamilan. Metode kontrasepsi nonhormonal sebaiknya digunakan selama terapi sampai menstruasi kembali. PAMORELIN® 3,75 mg tidak diindikasikan pada wanita menyusui.

Efek pada kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin
Tidak ada studi yang telah dilakukan terhadap efek pada kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin. Namun, kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin dapat terganggu karena pasien mengalami pusing, mengantuk, dan gangguan penglihatan yang mungkin menjadi efek yang tidak diinginkan dari pengobatan, atau dampak dari penyakit yang mendasari.

Efek samping:
Efek samping yang paling sering diamati terkait pengobatan *triptorelin* pada pria disebabkan oleh efek farmakologis yang diharapkan. Efek-efek ini meliputi *hot flush* dan penurunan libido. Selain reaksi imun-alergi (jarang terjadi) dan reaksi pada tempat penyuntikan, semua efek samping diketahui berkaitan dengan perubahan testosteron. Efek samping yang paling sering dilaporkan (diduga terjadi pada 10% wanita atau lebih) yaitu sakit kepala, penurunan libido, gangguan tidur, perubahan emosi, dispareunia, dismenorea, perdarahan genital, *ovarian hyperstimulation syndrome*, hipertrofi ovarium, nyeri panggul, nyeri abdomen, vulva dan vagina yang kering, hiperhidrosis, *hot flush*, dan astenia. Berikut adalah efek samping yang dianggap mungkin berkaitan dengan pengobatan *triptorelin* yang pernah dilaporkan.

Gangguan sistem darah dan limfatik
Trombositosis.

Gangguan jantung
Palpitasi, perpanjangan QT.

Gangguan telinga dan labirin
Tinitus, vertigo.

Gangguan mata
Kerusakan penglihatan, mata kering, sensasi abnormal pada mata, gangguan penglihatan.

Gangguan saluran cerna
Mulut kering, mual, nyeri abdomen, abdomen tidak nyaman, konstipasi, diare, muntah, distensi abdomen, flatulensi, ulserasi pada mulut, gangguan pengecap.

Gangguan umum dan kondisi di tempat penyuntikan
Astenia, reaksi pada tempat penyuntikan (termasuk nyeri, bengkak, eritema dan inflamasi), edema, edema perifer, kelelahan, letargi, nyeri, rigor, *somnolence*, nyeri dada, kesulitan berdiri, sakit seperti influenza, pireksia, malaise.

Gangguan sistem imun
Hipersensitivitas, reaksi anafilaktik, syok anafilaktik.

Infeksi dan infestasi
Nasofaringitis.

Investigasi
Peningkatan berat badan, peningkatan *alanine aminotransferase*, peningkatan *aspartate aminotransferase*, peningkatan kreatinin darah, peningkatan tekanan darah, peningkatan urea dalam darah, peningkatan *gamma-glutamyl transferase*, penurunan berat badan, peningkatan *alkaline phosphatase* dalam darah.

Gangguan metabolisme dan nutrisi
Anoreksia, diabetes mellitus, gout, hiperlipidemia, peningkatan nafsu makan, penurunan nafsu makan, retensi cairan.

Gangguan muskuloskeletal dan jaringan ikat
Nyeri punggung, nyeri muskuloskeletal, nyeri pada ekstremitas, artralgia, kejang otot, nyeri tulang, kram otot, kelemahan otot, mialgia, kekakuan sendi, pembengkakan sendi, kekakuan muskuloskeletal, osteoartritis.

Gangguan sistem saraf
Parestesia pada anggota gerak bagian bawah, sakit kepala, pusing, parestesia, gangguan pengecap, hipoestesia, sinkope, gangguan ingatan, gangguan untuk fokus, tremor.

Gangguan psikiatrik
Terpaparan lidah dan gangguan tidur (termasuk insomnia), perubahan emosi, depresi, hilangnya libido, gugup, iritabilitas, memengaruhi labilitas, gelisah, disorientasi, keadaan bingung, menurunnya aktivitas, perasaan euforia.

Gangguan ginjal dan urinari
Nokturia, retensi urin, urinari tidak terkontrol.

Gangguan sistem reproduksi dan payudara
Disfungsi ereksi (termasuk kegagalan ejakulasi, gangguan ejakulasi), gangguan payudara, dispareunia, perdarahan genital (termasuk perdarahan vagina, *withdrawal bleed*), *ovarian hyperstimulation syndrome*, hipertrofi ovarium, nyeri panggul, vulva dan vagina yang kering, nyeri payudara, ginekomastia, atrofi testis, nyeri testis, perdarahan saat koitus, sistekel, gangguan menstruasi (termasuk dismenorea, metroragia dan menoregia), kista ovarium, keputihan, amenorea.

Gangguan pernapasan, rongga dada dan mediastinum
Sesak napas, epistaksis, ortopnea.

Gangguan kulit dan jaringan subkutan
Hiperhidrosis, akne, seboro, alopesia, eritema, pruritus, ruam, urtikaria, kulit kering, hirsutisme, lepasnya piringan kuku, kulit melepuh, purpura, edema angioneurosis.

Gangguan pembuluh darah
Hot flush, hipertensi, hipotensi.

Penggunaan agonis GnRH, untuk mengobati kanker prostat dapat berkaitan dengan peningkatan hilangnya jaringan tulang dan dapat menyebabkan osteoporosis serta meningkatkan risiko patah tulang. Hal ini juga dapat menyebabkan kesalahan diagnosis pada metastasis tulang.

Pada awal pengobatan, seringkali gejala-gejala endometriosis termasuk nyeri panggul, dismenorea dapat memburuk (≥10%) selama peningkatan awal kadar plasma estradiol yang bersifat sementara. Gejala-gejala ini bersifat sementara dan biasanya hilang dalam satu atau dua minggu. Perdarahan genital termasuk menoregia, metroragia dapat terjadi setelah injeksi pertama di bulan tersebut.

Umum
Terpaparan lidah dan gangguan tidur (termasuk insomnia), perubahan emosi, depresi, hilangnya libido, gugup, iritabilitas, memengaruhi labilitas, gelisah, disorientasi, keadaan bingung, menurunnya aktivitas, perasaan euforia.

Interaksi obat:
Triptorelin tidak menghambat isozim sitokrom P450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 atau 3A4/5 secara signifikan, tidak menginduksi isozim sitokrom P450 1A2 atau 3A4/5 secara signifikan, dan tidak bertindak sebagai substrat atau penghambat P-glikoprotein. Berdasarkan sifat metabolik *triptorelin* menunjukkan bahwa interaksi obat-obat dengan *triptorelin* kemungkinan tidak terjadi. Apabila *triptorelin* digunakan bersamaan dengan obat-obat yang memengaruhi sekresi gonadotropin dari pituitari, perhatian harus diberikan dan dianjurkan untuk memantau status hormon pasien. Karena pengobatan pengurangan androgen dapat memperpanjang interval QT, penggunaan PAMORELIN® 3,75 mg bersamaan dengan obat-obat yang diketahui dapat memperpanjang interval QT atau obat yang dapat menginduksi *torsades de pointes* seperti obat antiaritmia kelas 1A (contoh: *quinidine*, *disopyramide*) atau kelas III (contoh: *amiodarone*, *sotalol*, *dofetilide*, *ibutilide*), *methadone*, *moxifloxacin*, antipsikosis, dan lain-lain harus dievaluasi secara hati-hati. Obat-obatan yang meningkatkan kadar prolaktin tidak boleh diresepkan secara bersamaan karena mengurangi tingkat reseptor GnRH di pituitari.

Overdosis:
Belum pernah ada kejadian overdosis pada manusia. Uji pada hewan menunjukkan bahwa dengan dosis PAMORELIN® 3,75 mg yang lebih tinggi, tidak ada efek selain efek terapeutik yang diharapkan pada konsentrasi hormon seksual dan pada saluran reproduksi. Apabila terjadi overdosis, terapi harus dihentikan segera dan tindakan suportif yang tepat serta penanganan simptomatik dilakukan.

Kemasan dan nomor registrasi:
Kotak, 1 vial x 3,75 mg dan 1 ampul *water for injection* x 2 ml + 1 *syringe* 3 ml tanpa jarum dan 2 Jarum suntik steril ukuran 21 G *thin wall*; DKI1954400144A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER.

SIMPAN PADA SUHU DI BAWAH 30°C.

Suspensi terkonstitusi:
Suspensi untuk injeksi yang telah direkonstitusi harus segera digunakan.

Diproduksi oleh **Pharmaceutical Research & Manufacturing S.A.**
Rue du Levant 146
1920 Martigny
Switzerland

Produksi *water for injection* dan pengemasan sekunder oleh **PT Ferron Par Pharmaceuticals**
Bekasi-Indonesia

Dimpor dan dipasarkan oleh **PT Dexa Medica**
Palembang-Indonesia

Pamorelin®

Triptorelin Embonate

Serbuk Liofilisasi untuk Injeksi 3,75 mg



Baca seluruh isi leaflet dengan cermat sebelum Anda menggunakan obat ini karena di dalam leaflet ini terdapat informasi penting untuk Anda.
• Simpan *leaflet* ini, mungkin suatu saat Anda perlu membacanya kembali.
• Apabila Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan pada dokter atau apoteker.
• Obat ini hanya diresepkan untuk Anda. Tidak boleh memberikan obat ini pada orang lain karena akan membahayakan, meskipun orang tersebut memiliki gejala yang sama seperti Anda.
• Apabila muncul efek samping, segera hubungi dokter atau apoteker. Termasuk efek samping yang tidak tercantum di dalam *leaflet* ini.

Apakah ada terdapat pada leaflet ini:
1. Apa itu PAMORELIN® dan apa kegunaannya
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan PAMORELIN®
3. Bagaimana cara penggunaan PAMORELIN®
4. Efek samping yang mungkin terjadi
5. Bagaimana cara penyimpanan PAMORELIN®
6. Isi kemasan dan informasi lainnya

1. Apakah itu PAMORELIN® dan apa kegunaannya
Apakah itu PAMORELIN®
PAMORELIN® mengandung *triptorelin embonate*, yang memiliki kesamaan dengan hormon yang ada di dalam tubuh secara alami, yaitu GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) sehingga PAMORELIN® dapat disebut sebagai analog GnRH.

Bagaimana PAMORELIN® bekerja
PAMORELIN® diformulasikan untuk menghantarkan 3,75 mg *triptorelin* selama sebulan (4 minggu). Obat ini bekerja dengan menurunkan kadar testosteron (hormon seksual pada pria) dan kadar estrogen (hormon seksual pada wanita).

Apakah kegunaan PAMORELIN®
PAMORELIN® pada pria, digunakan untuk mengobati kanker prostat stadium lanjut, yang diberikan bersamaan atau setelah radioterapi. Pada wanita, digunakan untuk mengobati endometriosis (suatu kondisi di mana jaringan yang biasanya melapisi rahim (endometrium) tumbuh di tempat lain). PAMORELIN® juga digunakan dalam hal reproduksi berbantuan medis/fertilisasi *in vitro* (IVF).

2. Apakah perlu Anda ketahui sebelum menggunakan PAMORELIN®
Bacalah bagian berikut dengan saksama. Informasi yang diberikan harus dipertimbangkan oleh Anda dan dokter sebelum Anda menggunakan PAMORELIN®.

PAMORELIN® tidak boleh digunakan:
• Jika Anda alergi terhadap *triptorelin*, obat-obat lain yang mengatur produksi dan pelepasan hormon seksual, atau bahan lain yang terkandung dalam produk ini.
• Jika Anda sedang hamil atau menyusui.
• Jika Anda mengalami osteoporosis yang serius (suatu kondisi yang melemahkan tulang).
• Jika kanker prostat telah menyebar ke tulang belakang atau bila tumor menekan tulang belakang dan terjadi penyumbatan saluran kemih (uretra).

Keadaan apa saja yang meningkatkan risiko mengalami efek samping
Di awal pengobatan, akan terjadi peningkatan jumlah testosteron dalam tubuh Anda. Hal ini akan berakibat pada perburukan sementara tanda dan gejala kanker prostat (kelenjar pada pria yang menghasilkan cairan semen) selama minggu-minggu pertama pengobatan. Dokter dapat memberikan obat (antiandrogen) untuk mengatasi efek tersebut.

Beritahukan kepada dokter Anda atau tenaga kesehatan profesional sebelum pengobatan apabila Anda mengalami setidaknya satu dari kondisi yang disebutkan di bawah ini:

- merupakan pecandu berat alkohol, perokok, mengidap osteoporosis atau memiliki riwayat osteoporosis, memiliki asupan yang buruk atau mendapat antikonvulsan (obat untuk epilepsi) atau kortikosteroid. Jika *triptorelin* digunakan untuk jangka panjang, risiko terjadinya kelemahan tulang meningkat, terutama jika terdapat faktor-faktor risiko yang disebutkan di atas. Untuk menghindari kerapuhan tulang, dianjurkan menjalankan gaya hidup sehat termasuk tidak merokok, membatasi konsumsi alkohol dan melakukan olahraga teratur (termasuk berenang, *jogging*, atau bentuk-bentuk olahraga lain yang menguatkan tulang). Asupan kalsium dan vitamin D yang mencukupi juga harus dijaga.
- mengalami sakit kepala tiba-tiba, muntah, masalah pada penglihatan dan otot mata melemah. Hal ini bisa menjadi tanda-tanda tumor jinak kelenjar pituitari (bagian dari otak yang mengeluarkan hormon (gaya hormon) yang mungkin ditemukan setelah pengobatan dengan *triptorelin*).
- mengalami depresi saat mendapat *triptorelin*. Pernah ada laporan depresi yang dapat menjadi berat pada pasien yang menggunakan *triptorelin*.
- menggunakan antikoagulan (obat yang menghambat pembekuan darah), karena Anda dapat mengalami memar di tempat penyuntikan.
- memiliki masalah penyumbatan pada urat saraf tulang belakang dan saluran kemih.
- memiliki masalah pada jantung dan pembuluh darah, termasuk masalah pada detak jantung yang tidak normal (perpanjangan interval QT) atau sedang menerima obat yang dapat memperpanjang interval QT. Risiko perpanjangan interval QT dapat meningkat saat menggunakan *triptorelin*.
- menderita diabetes (memiliki kadar gula darah yang tinggi) karena *triptorelin* dapat meningkatkan gula darah.
- akan menjalani tes diagnosis fungsi gonad pituitari (bagian dari otak yang mengeluarkan hormon pengatur hormon seksual). *Triptorelin* dapat memberikan pemahaman yang salah pada hasil tes jika Anda sedang mendapatkan pengobatan *triptorelin* atau setelah penghentian pengobatan *triptorelin*.
- masih mengalami haid selama pengobatan dengan *triptorelin* karena haid seharusnya berhenti selama pengobatan.

PAMORELIN® dapat dikatakan bebas natrium, sehingga dapat digunakan oleh pasien yang sedang diet rendah natrium.

Jika pengobatan *triptorelin* dihentikan, kadar testosteron akan kembali normal dan dorongan seksual dapat meningkat kembali. Oleh sebab itu, dokter akan memberikan Anda obat lain untuk mengontrol efek ini.

Jika ada pertanyaan dalam penggunaan obat ini, tanyakanlah kepada dokter atau apoteker.

Obat lain dan PAMORELIN®
Beritahukan kepada dokter atau apoteker, apabila Anda sedang, baru saja, atau akan mengonsumsi obat-obat lain termasuk obat dengan resep, obat tanpa resep, produk herbal, dan vitamin, serta beritahukan pada dokter apabila ada masalah pada kesehatan Anda terkait penggunaan *triptorelin* bersama dengan obat lain. Jangan memulai, menghentikan, atau mengubah dosis obat ini tanpa melakukan pemeriksaan terlebih dulu ke dokter.

Saat *triptorelin* diberikan bersama dengan obat-obat yang memengaruhi pelepasan hormon dari pituitari (bagian dari otak yang mengeluarkan banyak hormon), dokter perlu melakukan pemeriksaan status hormon Anda.

Triptorelin dapat mengganggu efek obat yang digunakan untuk mengatasi masalah irama jantung (antiaritmia) seperti *quinidine*, *disopyramide*, *amiodarone*, *sotalol*, *dofetilide*, *ibutilide*, atau dapat meningkatkan risiko masalah irama jantung. Obat-obat diberikan bersama obat-obat lain seperti *methadone* (digunakan untuk mengurangi rasa sakit dan untuk detoksifikasi kecanduan obat), *moxifloxacin* (antibiotik), antipsikosis (digunakan untuk penyakit mental yang serius).

Obat yang meningkatkan kadar prolaktin (hormon yang merangsang produksi air susu) tidak boleh diresepkan secara bersamaan dengan PAMORELIN®, karena akan mengurangi tingkat reseptor GnRH di kelenjar hipofisis (pituitari).

Kehamilan dan menyusui
PAMORELIN® tidak boleh digunakan pada wanita hamil dan menyusui. Dokter akan menyarankan Anda untuk menggunakan alat kontrasepsi nonhormonal seperti kondom atau diafragma (*cap*) selama pengobatan *triptorelin* sampai satu bulan setelah injeksi terakhir.

Kemampuan mengemudi dan mengoperasikan mesin
PAMORELIN® dapat membuat Anda pusing, mengantuk, lelah, dan dapat mengganggu penglihatan Anda. Apabila Anda mengalami efek samping tersebut, sebaiknya Anda tidak mengemudi ataupun mengoperasikan mesin.

3. Bagaimana cara penggunaan PAMORELIN®
PAMORELIN® selalu disiapkan dan diberikan oleh dokter atau perawat.

Dosis yang dianjurkan adalah 3,75 mg (1 vial), diberikan **satu kali dalam sebulan** (4 minggu) sebagai injeksi tunggal yang masuk melalui otot tubuh (intramuskular). Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati.

PAMORELIN® yang digunakan sebagai pengobatan kanker prostat stadium lanjut, dianjurkan untuk diberikan selama 2-3 tahun bersamaan atau setelah radioterapi. PAMORELIN® yang digunakan sebagai pengobatan endometriosis, mulai diberikan selama fase awal folikel (14 hari pertama pada siklus menstruasi) dan tidak boleh diberikan lebih dari 6 bulan. PAMORELIN® yang digunakan dalam hal reproduksi berbantuan medis/fertilisasi *in vitro* (IVF), diberikan pada hari ke-2 siklus menstruasi.

PAMORELIN® harus dicampurkan dengan pelarut yang telah disediakan dengan menggunakan teknik yang steril. Setelah serbuk bercampur dengan pelarut, PAMORELIN® harus segera digunakan agar tidak terjadi penyumbatan pada jarum suntik. Seperti obat lainnya yang diberikan melalui injeksi, tempat penyuntikan sebaiknya diubah secara berkala. Hindari penyuntikan PAMORELIN® melalui pembuluh darah (intravena) baik disengaja maupun tidak disengaja karena PAMORELIN® merupakan cairan yang mengandung partikel padat.

Apabila Anda merasakan efek PAMORELIN® terlalu kuat atau terlalu lemah, segera hubungi dokter.

61345-01XX-YY
Revisi terakhir: dd/mm/yyyy

Apabila Anda memiliki pertanyaan lain terkait penggunaan PAMORELIN®, tanyakan pada dokter atau apoteker Anda.

Jika Anda menerima PAMORELIN® lebih dari yang seharusnya Anda terima
Belum pernah ada kejadian overdosis. Namun, apabila terjadi, Anda mungkin mengalami efek samping tambahan atau efek samping yang lebih parah. Oleh sebab itu, pengobatan dengan PAMORELIN® harus segera dihentikan dan segera hubungi dokter untuk mendapatkan penanganan yang tepat.

Jika Anda lupa menggunakan PAMORELIN®
Dokter atau perawat Anda akan memberikan instruksi saat pemberian obat, sehingga tidak mungkin terlambat pemberian obat yang sudah diresepkan. Namun, apabila Anda berpikir Anda melewatkan pemberian obat, beritahu dokter atau apoteker Anda sesegera mungkin. Dokter akan memberikan injeksi berikutnya. Jika Anda ragu akan apa yang harus Anda lakukan, bertanyalah pada dokter Anda.

4. Efek samping yang mungkin terjadi
Seperti obat-obat lainnya, PAMORELIN® dapat menyebabkan efek samping, meskipun tidak semua orang mengalaminya.

Kebanyakan efek samping pada pria diduga terjadi karena perubahan kadar testosteron dalam tubuh. Efek samping ini meliputi *hot flush* (rasa panas dalam tubuh) dan penurunan libido (hasrat seksual). Sedangkan pada wanita, diduga terjadi karena perubahan kadar estrogen dalam tubuh, sering terjadi efek samping seperti sakit kepala, penurunan libido, gangguan tidur, perubahan emosi, dispareunia (rasa nyeri pada alat kelamin dan panggul selama melakukan hubungan seksual), nyeri haid, perdarahan pada alat kelamin, gejala stimulasi berlebih pada ovarium (organ pembentuk sel telur), ovarium membesar, nyeri panggul, nyeri perut, vagina (alat kelamin wanita) dan vulva (permukaan luar vagina) yang kering, keringat yang berlebihan, *hot flush*, dan kehilangan tenaga.

Reaksi alergi yang parah jarang terjadi. Beritahu dokter Anda segera apabila Anda mengalami gejala-gejala seperti masalah dalam menelan atau masalah pernapasan; bengkak pada bibir, wajah, tenggorokan atau lidah; atau mengalami ruam (bintil-bintil merah pada kulit).

Efek samping yang dianggap mungkin berkaitan dengan pengobatan *triptorelin*:

- Gangguan sistem darah**
Trombosit berlebih.
- Gangguan jantung**
Detak jantung cepat, perubahan pada EKG/rekam jantung (perpanjangan QT).
- Gangguan telinga**
Tinitus (telinga berdering), vertigo (pusing dan perasaan bergerak saat kondisi diam).
- Gangguan mata**
Kerusakan penglihatan, mata kering, sensasi tidak normal pada mata, gangguan penglihatan.
- Gangguan saluran cerna**
Mulut kering, mual, perut tidak nyaman, sembelit, diare, muntah, perut buncit (sensasi penuh pada perut), perut kembung, luka pada mulut, gangguan pengecapan.
- Gangguan umum dan kondisi di tempat penyuntikan**
Kehilangan tenaga, reaksi pada tempat penyuntikan (seperti nyeri, bengkak, kemerahan, dan peradangan), kelelahan, lemah badan, otot kaku, mengantuk, nyeri dada, kesulitan berdiri, sakit seperti flu, demam, lesu.
- Gangguan sistem kekebalan tubuh**
Alergi, reaksi dan syok anafilaktik (reaksi alergi serius yang dapat menyebabkan pusing atau kesulitan bernapas).
- Infeksi**
Nasofaringitis (radang saluran pernapasan bagian atas karena virus).
- Gangguan pada hasil tes**
Peningkatan berat badan, tes fungsi hati yang meningkat, peningkatan tekanan darah, penurunan berat badan.
- Gangguan metabolisme dan nutrisi**
Kehilangan nafsu makan, diabetes melitus, gout (nyeri dan bengkak yang parah di persendian, biasanya pada jari kaki yang besar), darah lemak tinggi dalam darah, meningkatnya nafsu makan, cairan dalam tubuh tertahan.
- Gangguan muskuloskeletal (otot dan rangka)**
Nyeri punggung, nyeri muskuloskeletal, nyeri pada anggota gerak tubuh, artralgia (nyeri sendi), kjang otot, nyeri tulang, kram otot, kelemahan otot, mialgia (nyeri otot), kekakuan sendi, pembengkakan sendi, kekakuan muskuloskeletal, osteoarthritis (penyakit sendi karena faktor usia).
- Gangguan sistem saraf**
Parestesia (sensasi tidak normal berupa kesemutan, tertusuk, atau terbakar pada kulit), sakit kepala, pusing, gangguan pengecapan, hipostesia (berkurangnya kepekaan terhadap sentuhan), pingsan, gangguan ingatan, gangguan untuk fokus, tremor (gemetar).
- Gangguan psikiatrik**
Penurunan libido, gangguan tidur (termasuk insomnia atau sulit tidur), perubahan emosi, depresi, hilangnya libido, gugup, iritabilitas (mudah marah), memengaruhi kelabihan, gelisah, disorientasi (kehilangan daya untuk mengenal lingkungan, terutama yang berkenaan dengan waktu, tempat, dan orang), keadaan bingung, menurunnya aktivitas, memiliki perasaan gembira atau senang.
- Gangguan ginjal dan saluran kemih**
Nokturia (sering buang air kecil di malam hari), urin tertahan, buang air kecil tidak terkontrol.
- Gangguan sistem reproduksi dan payudara**
Gangguan fungsi ereksi (termasuk kegagalan ejakulasi (keluarnya semen dari saluran kemih pria), atau gangguan ejakulasi), gangguan payudara, dispareunia, perdarahan pada alat kelamin (termasuk perdarahan rahim, keputihan), gejala stimulasi berlebih pada ovarium, ovarium membesar, nyeri panggul, vagina dan vulva yang kering, nyeri payudara, payudara membesar, penyusutan testis, nyeri pada testis (buah zakar), perdarahan saat melakukan hubungan seksual, sistokel (dinding antara kandung kemih dan vagina menjadi lemah/mirip hernia), gangguan haid (termasuk dismenorea (nyeri haid), metroragia (perdarahan di antara dua siklus haid) dan menoragia (keluarnya darah yang berlebihan saat haid)), kista ovarium, keputihan, amenorea (tidak ada atau terhentinya haid secara tidak normal).
- Gangguan pernapasan**
Sesak napas, epistaksis (mimisan), ortopnea (pernapasan yang sulit kecuali pada posisi tegak).
- Gangguan kulit**
Keringat yang berlebihan, jerawat, seborrea (keluarnya sebum/lemak berlebih), kebotakan, kulit kemerah, gatal, ruam, biduran, kulit kering, pertumbuhan rambut yang tidak normal terutama pada wanita, lepasnya piringan kulit, kulit melepuh, perdarahan kecil di dalam kulit (dilandai dengan bintik-bintik kemerahan pada kulit dan cenderung memar), pembengkakan di daerah kulit.
- Gangguan pembuluh darah**
Hot flush (rasa panas dalam tubuh), tekanan darah tinggi, tekanan darah rendah.

Seperti dengan analog GnRH lainnya, peningkatan jumlah sel darah putih dan meningkatnya risiko patah tulang dapat ditemukan pada pasien yang mendapat pengobatan *triptorelin*.

Melaporkan efek samping

Apabila Anda mengalami salah satu efek samping tersebut, sampaikan pada dokter Anda atau tenaga kesehatan profesional. Termasuk kemungkinan efek samping yang tidak tercantum dalam *leaflet*. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut terkait keamanan obat ini.

5. Bagaimana cara penyimpanan PAMORELIN®

- Jauhkan PAMORELIN® dari jangkauan anak-anak.
- Jangan menggunakan PAMORELIN® setelah lewat tanggal kedaluwarsa yang tertera pada karton, vial, dan ampul.
- Simpan PAMORELIN® pada suhu di bawah 30°C.
- PAMORELIN® yang telah direkonstitusi harus segera digunakan (tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam pada suhu 2-8°C).
- Jangan membuang sisa jarum dan obat dalam limbah rumah tangga. Tanyakan pada apoteker cara menangani limbah obat yang sudah tidak terpakai.

6. Isi kemasan dan informasi lainnya

Apa isi kandungan PAMORELIN®
Zat aktif:
Triptorelin embonate setara dengan *Triptorelin* 3,75 mg

Bahan lainnya:
Poly (D-lactide co-glycolide) 50/50, *mannitol*, *carmellose sodium*, dan *polysorbate 80*

Seperti apa PAMORELIN® dan isi kemasannya
PAMORELIN® berupa *cake* liofilisasi (serbuk yang diperoleh dari proses pengeringan beku dan dalam kondisi menggumpal) berwarna putih hingga sedikit kuning dalam vial kaca coklat muda dan tutup plastik Flip-off® warna ungu. Pelarut berupa larutan jernih, steril, tidak berwarna dalam ampul kaca.

Kemasan dan Nomor Izin Edar:
Kotak, 1 vial x 3,75 mg dan 1 ampul *water for injection* x 2 ml + 1 *syringe* 3 ml tanpa jarum dan 2 jarum suntik steril ukuran 21 *G thin wall*; DK11954400144A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER.

Diproduksi oleh
Debiopharm Research & Manufacturing S.A.
Rue du Levant 146
1920 Martigny
Switzerland

Produksi *water for injection* dan pengemasan sekunder oleh
PT Ferron Par Pharmaceuticals
Bekasi-Indonesia

Diimpor dan dipasarkan oleh
PT Dexa Medica
Palembang-Indonesia

Pamorelin®
Lyophilized powder for injection



Composition:
Each vial contains
Triptorelin embonate equivalent to Triptorelin 3.75 mg

Solvent:
Each ampoule contains
Water for injection 2 ml

Pharmacology:
Triptorelin, a GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonist, acts as a potent inhibitor of gonadotropin secretion when given continuously and in therapeutic doses.
Initially, triptorelin gives a transient increase in circulating luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), with accompanying elevated testosterone, estrogen, and progesterone levels in plasma. Subsequently inhibited the release of gonadotropin which leads to testosterone or estrogen in the plasma drops to castration-and prepubescent and postmenopausal values after 2-4 weeks.
These effects are generally reversible upon discontinuation of the medicinal product.
In treated women, menstruation returns 2-3 months after the last injection PAMORELIN®.

In men with prostate cancer

A reduction of serum testosterone levels into the range normally seen in surgically castrated men occurs approximately 2 to 4 weeks after initiation of therapy. PAMORELIN® 3.75 mg is designed to deliver 3.75 mg of triptorelin over a month period. Once the castrate levels of testosterone have been achieved by the end of the first month, serum testosterone levels are maintained for as long as the patients receive their injection every four weeks. This results in accessory sexual organ atrophy. These effects are generally reversible upon discontinuation of the medicinal product. The effectiveness of treatment can be monitored by measuring serum levels of testosterone and prostate specific antigen.
In animals, administration of triptorelin resulted in the inhibition of growth of some hormone-sensitive prostate tumors in experimental models.
Continued administration of triptorelin induces suppression of the estrogen secretion and thus enables resting of ectopic endometrial tissue.
The administration of triptorelin induces an initial phase of gonadotropin stimulation (FSH and LH) followed by an inhibition phase. The treatment ensures suppression of the intercurrent LH peak enabling enhanced folliculogenesis and increased follicular retrieval and in consequence a greater percentage of pregnancies per cycle.

Pharmacokinetics:

Absorption
Following a single intramuscular injection of PAMORELIN® 3.75 mg in healthy male volunteers, mean peak triptorelin serum concentration was 25.4 ng/ml at 1-3 hours and 0.084 ng/ml at 4 weeks. Absolute bioavailability of intramuscular triptorelin relative to intravenous triptorelin was approximately 83%. After repeated monthly intramuscular administration of PAMORELIN® 3.75 mg, no significant accumulation has been observed.
After intramuscular administration of triptorelin embonate 1-month formulation in healthy premenopausal women, triptorelin serum concentration peaked at 2 hours (range 1 to 4 hours) postdose with a geometric mean C_{max} of 18.5 ng/ml (range 1.34 to 35.7 ng/ml).
The geometric mean AUC over 29 days was 211.6 ng·hour/ml (range 39.1 to 349.5 ng·hour/ml).

Distribution

Results of pharmacokinetic investigations conducted in healthy men indicate that after intravenous bolus administration, triptorelin is distributed and eliminated according to a 3-compartment model and corresponding half-lives are approximately 6 minutes, 45 minutes, and 3 hours.
The volume of distribution at steady-state of triptorelin following intravenous administration of 0.5 mg triptorelin acetate is approximately 30 liters in healthy male volunteers. Since there is no evidence that triptorelin at clinically relevant concentrations binds to plasma proteins, medicinal product interactions involving binding-site displacement are unlikely.

Metabolism

Metabolites of triptorelin have not been determined in humans. However, human pharmacokinetic data suggest that C-terminal fragments produced by tissue degradation are either completely degraded within tissues or are rapidly further degraded in plasma, or cleared by the kidneys.

Elimination

Triptorelin is eliminated by both the liver and the kidneys. Following intravenous administration of 0.5 mg triptorelin to healthy male volunteers, 42% of the dose was excreted in urine as intact triptorelin, which increased to 62% in subjects with hepatic impairment. In healthy volunteers, the terminal half-life was 150 minutes and only 90 ml/minute in subjects with hepatic impairment; this indicates that the liver is a major site of triptorelin elimination. In these healthy volunteers, the true terminal half-life of triptorelin was 2.8 hours and total clearance of triptorelin 212 ml/minute, the latter being dependent on a combination of hepatic and renal elimination.

Other special populations

Following intravenous administration of 0.5 mg triptorelin to subjects with moderate renal insufficiency (CrCl 40 ml/minute), triptorelin had an elimination half-life of 6.7 hours; 7.81 hours in subjects with severe renal insufficiency (CrCl 8.9 ml/minute) and 7.65 hours in patients with impaired hepatic function (CrCl 89.9 ml/minute).
The effects of age and race on triptorelin pharmacokinetics have not been systematically studied. However, pharmacokinetic data obtained in young healthy male volunteers aged 20 to 22 years with an elevated creatinine clearance (approximately 150 ml/minute) indicated that triptorelin was eliminated twice as fast in the young population. This is related to the fact that triptorelin clearance is correlated to total creatinine clearance, which is well known to decrease with age.
No dose adjustment is recommended in patients with renal or hepatic impairment.

Indications:

- The treatment of locally advanced or metastatic, hormone-dependent prostate cancer.
- As concomitant to and following radiotherapy in patients with high risk localized or locally advanced prostate cancer.
- The treatment of endometriosis and for use in the context of *in vitro* fertilization (IVF) programs.

Contraindications:

- Triptorelin is contraindicated in:
- Patients with hypersensitivity to GnRH (gonadotropin releasing hormone), its analogues or to any of the excipients of the drug.
- Patients during pregnancy and lactation period.
- Patients with serious osteoporosis.
- Patients with prostate cancer that has vertebral metastasis or spinal cord compression and urethral obstruction.

Dosage and administration:

Dosage
The recommended dose of PAMORELIN® 3.75 mg is 3.75 mg triptorelin (1 vial) administered **once a month** (4 weeks) as a single intramuscular injection.
In high risk localized or locally advanced hormone-dependent prostate cancer as concomitant to and following radiation therapy, clinical data have shown that radiotherapy followed by 3 years of androgen deprivation therapy is preferable to radiotherapy followed by 6 months of androgen deprivation therapy. The treatment duration of androgen deprivation therapy recommended by medical guidances is 2-3 years in these patient populations receiving radiotherapy.
In women the treatment begins during the early follicular phase. The treatment of endometriosis should not exceed 6 months.
Down-regulation in the context of medically assisted procreation (IVF, GIFT) or induction of follicular maturation during non-assisted treatments, etc.:
One deep intramuscular injection of triptorelin administered on the second day of the cycle.
In general, the stimulation by gonadotropins should be performed when the plasma levels of estrogens are less than 50 pg/ml (usually around the 15th day of the cycle).

Method of administration

As with other medicinal products administered by injection, the injection site should be varied periodically.
Once reconstituted, the suspension of PAMORELIN® 3.75 mg should be intramuscularly injected relatively rapidly and in an uninterrupted manner in order to avoid any potential blockage of the needle.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

Since PAMORELIN® 3.75 mg is a suspension of microgranules, inadvertent intravascular injection must be strictly avoided.
PAMORELIN® 3.75 mg must be administered under the supervision of a physician.
No dosage adjustment is necessary for patients with renal or hepatic impairment.

The instructions for reconstitution hereafter and in the leaflet must be strictly followed

The suspension for injection must be reconstituted using an aseptic technique and only using the ampoule of solvent for injection.

Using a graduated sterile syringe of 3 ml fitted with a sterile 20- or 21-gauge needle withdraw 2 ml of sterile water for injection into a graduated syringe into the vial containing the powder. Shake the vial gently and thoroughly to completely disperse the powder until a homogenous, milky suspension is formed. It is important to check there is no unsuspended powder in the vial. The suspension obtained should then be drawn back into the syringe. Replace the needle used for the reconstitution with a new sterile 20- or 21-gauge needle to administer the product.

As the product is a suspension, **the injection should be administered immediately after reconstitution** to prevent precipitation.

Special precautions for disposal and other handling

For single use only.
Used needles, any unused suspension or other waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Warnings and precautions:

- Reduction in bone mineral density**
The use of GnRH agonists may cause reduction in bone mineral density. In men, 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).

Females

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. In the majority of women, recovery of bone loss occurs after cessation of therapy.
No specific data is available for patients with established osteoporosis or with 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, 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.
- Rarely, treatment with GnRH agonists may reveal the presence of a previously unknown gonadotroph cell pituitary adenoma. These patients may present a pituitary apoplexy characterized by sudden headache, vomiting, visual impairment and ophthalmoplegia.
- 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 appropriate if symptoms occur. Patients with known depression should be monitored closely during therapy.
- Caution is required with intramuscular injection in patients treated with anticoagulants, due to the potential risk of hematomas at the site of injection.
- PAMORELIN® 3.75 mg contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, i.e. it is essentially "sodium-free".

Prostate cancer

Initially, triptorelin, like other GnRH agonists, causes a transient increase in serum testosterone levels. As a consequence, isolated cases of transient worsening of signs and symptoms of prostate cancer may occasionally develop during the first weeks of treatment. During the initial phase of treatment, consideration should be given to the additional administration of a suitable antiandrogen to counteract the initial rise in serum testosterone levels and the worsening of clinical symptoms.
A small number of patients may experience a temporary worsening of signs and symptoms of their prostate cancer (tumor flare) and a temporary increase in cancer related pain (metastatic pain), which can be managed symptomatically.
As with other GnRH agonists, isolated cases of spinal cord compression or urethral obstruction have been observed. If spinal cord compression or renal impairment develops, standard treatment of these complications should be instituted, and in extreme cases an immediate orchiectomy (surgical castration) should be considered.

Careful monitoring is indicated during the first weeks of treatment, particularly in patients suffering from vertebral metastases, at the risk of spinal cord compression, and in patients with urinary tract obstruction.
After surgical castration triptorelin does not induce any further decrease in serum testosterone levels.
Once the castration levels of testosterone have been achieved by the end of the first month, serum testosterone levels are maintained for as long as the patients receive their monthly injection (4 weeks). The effectiveness of treatment can be monitored by measuring serum levels of testosterone and prostate specific antigen.
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.
- **Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval**
In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see **Drug interactions**) physicians should assess the benefit-risk ratio including the potential for torsades de pointes prior to initiating PAMORELIN® 3.75 mg.
It has been observed that patients may experience metabolic changes (e.g. glucose intolerance), or an increased risk of cardiovascular disease during androgen deprivation therapy. Patients at high risk for metabolic or cardiovascular diseases should be carefully assessed before commencing treatment and adequately monitored during androgen deprivation therapy.
Administration of triptorelin in therapeutic doses results in suppression of the pituitary gonadal system. Normal function is usually restored after treatment is discontinued. Diagnostic tests of pituitary gonadal function conducted during treatment and after discontinuation of therapy with GnRH analogues may therefore be misleading.

- **Endometriosis; IVF**
Used at the recommended dose, triptorelin causes constant hypogonadotrophic amenorrhea. If genital hemorrhage occurs after the first month, plasma estradiol levels should be measured and if levels are below 50 pg/ml, possible organic lesions should be investigated.
Follicular recruitment, induced by the use of GnRH analogues and gonadotropins, may be markedly increased in a minority of predisposed patients, particularly in case of polycystic ovarian syndrome. As with other GnRH analogues there have been reports of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) associated with the use of triptorelin in combination with gonadotropins.
After withdrawal of treatment, ovarian function resumes and ovulation occurs approximately 2 months after the last injection. A nonhormonal method of contraception should be used throughout treatment including for 1 month after the last injection.
Since menses should stop during triptorelin treatment, the patient should be instructed to notify her physician if regular menstruation persists.

Pregnancy and lactation

Triptorelin should not be used during pregnancy since concurrent use of GnRH agonists is associated with a theoretical risk of abortion or fetal abnormality. Prior to treatment, potentially fertile women should be examined carefully to exclude pregnancy. Nonhormonal methods of contraception should be employed during therapy until menses resume.
PAMORELIN® 3.75 mg is not indicated in lactating women.

Effects on ability to drive and use machines

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.

Adverse reactions:

The most commonly observed adverse events related to triptorelin treatment in men were due to its expected pharmacological effects. These effects included hot flushes and decreased libido. With the exception of pseudo-allergic (rare) and injection site reactions, all adverse events are known to be related to testosterone changes.
The most commonly reported adverse events (expected in 10% of women or more) were headache, libido decreased, sleep disorder, mood altered, dyspareunia, dysmenorrhea, genital hemorrhage, ovarian hyperstimulation syndrome, ovarian hypertrophy, pelvic pain, abdominal pain, vulvovaginal dryness, hyperhidrosis, hot flushes and ashnesia.
The following adverse reactions considered as at least possibly related to triptorelin treatment were reported.

Blood and lymphatic system disorders

Thrombocytosis.

Cardiac disorders

Palpitations, QT prolongation.

Ear and labyrinth disorders

Tinnitus, vertigo.

Eye disorders

Visual impairment, dry eye, abnormal sensation in eye, visual disturbance.

Gastrointestinal disorders

Dyspepsia, nausea, abdominal pain, abdominal discomfort, constipation, diarrhea, vomiting, abdominal distension, flatulence, mouth ulceration, dysgeusia.

General disorders and administration site conditions

Asthenia, injection site reaction (including pain, swelling, erythema and inflammation), edema, edema peripheral, tiredness, lethargy, pain, rigors, somnolence, chest pain, dysstasia, influenza like illness, pyrexia, malaise.

Immune system disorders

Hypersensitivity, anaphylactic reaction, anaphylactic shock.

Infections and infestations

Nasopharyngitis.

Investigations

Weight increased, 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.

Metabolism and nutrition disorders

Anorexia, diabetes mellitus, gout, hyperlipidemia, increased appetite, decreased appetite, fluid retention.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Back pain, musculoskeletal pain, pain in extremity, arthralgia, muscle spasms, bone pain, muscle cramp, muscular weakness, myalgia, joint stiffness, joint swelling, musculoskeletal stiffness, osteoarthritis.

Nervous system disorders

Paresthesia in lower limbs, headache, dizziness, paresthesia, dysgeusia, hypoesthesia, syncope, memory impairment, disturbance in attention, tremor.

Psychiatric disorders

Libido decreased, sleep disorder (including insomnia), mood altered, depression, loss of libido, nervousness, irritability, affect lability, anxiety, disorientation, confusional state, decreased activity, euphoric mood.

Renal and urinary disorders

Nocturia, urinary retention, urinary incontinence.

Reproductive system and breast disorders

Erectile dysfunction (including ejaculation failure, ejaculation disorder), breast disorder, dyspareunia, genital bleeding (including vaginal bleeding, withdrawal bleed), ovarian hyperstimulation syndrome, ovarian hypertrophy, pelvic pain, vulvovaginal dryness, breast pain, gynecomaastia, testicular atrophy, testicular pain, coltal bleeding, cystocele, menstrual disorder (including dysmenorrhea, metrorrhagia and menorrhagia), ovarian cyst, vaginal discharge, amenorrhea.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Dyspnea, epistaxis, orthopnea.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Hyperhidrosis, acne, seborrhea, alopecia, erythema, pruritus, rash, urticaria, dry skin, hirsutism, onycholysis, blister, purpura, angioneurotic edema.

Vascular disorders

Hot flush, hypertension, hypotension.

The use of GnRH agonists, to treat prostate cancer may be associated with increased bone loss and may lead to osteoporosis and increases the risk of bone fracture. This may also lead to an incorrect diagnosis of bone metastases.

At the beginning of treatment, the symptoms of endometriosis including pelvic pain, dysmenorrhea may be exacerbated very commonly (≥10%) during the initial transient increase in plasma estradiol 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.

General

Increased lymphocytes count has been reported with patients undergoing GnRH analogue treatment. This secondary lymphocytosis is apparently related to GnRH induced castration and seems to indicate that gonadal hormones are involved in thymic involution.

Drug interactions:

Triptorelin does not significantly inhibit cytochrome P450 isozymes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 or 3A4/5, does not significantly induce cytochrome P450 isozymes 1A2 or 3A4/5, and does not act as a substrate or inhibitor of P-glycoprotein. Based on triptorelin metabolic properties, it shows that drug-drug interactions with triptorelin are unlikely.

When triptorelin is co-administered with drugs affecting pituitary secretion of gonadotropins caution should be given and it is recommended that the patient's hormonal status should be supervised.
Since androgen deprivation treatment may prolong the QT interval, the concomitant use of PAMORELIN® 3.75 mg with medicinal products known to prolong the QT interval or medicinal products able to induce torsades de pointes such as class IA (e.g. quinine, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, methadone, moxifloxacin, antipsychotics, etc. should be carefully evaluated.
Drugs which raise prolactin levels should not be prescribed concomitantly as they reduce the level of GnRH receptors in the pituitary.

Overdosage:

There is no human experience of overdosage. Animal tests suggest that no effect other than the intended therapeutic effects on sex hormone concentration and on the reproductive tract will be evident with higher doses of PAMORELIN® 3.75 mg. If overdose occurs, therapy should be discontinued immediately and the appropriate supportive and symptomatic management is indicated.

Presentation and registration number:

Box: 1 vial x 3.75 mg and 1 ampoule water for injection x 2 ml + 1 syringe 3 ml without needle and 2 sterile needles 21 G thin wall; DK11954400144A1

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY.

STORE AT TEMPERATURE BELOW 30°C.

Reconstituted suspension:

The reconstituted suspension for injection should be used immediately.

Manufactured by
Debiopharm Research & Manufacturing S.A.
Rue du Levant 146
1920 Martigny
Switzerland

Water for injection manufactured and secondary packed by
PT Ferron Par Pharmaceuticals
Bekasi-Indonesia

Imported and marketed by
PT Dexa Medica
Palembang-Indonesia

