

REVISED PACKAGE INSERT (ENGLISH VERSION)	REVISED PACKAGE INSERT (INDONESIA VERSION)
Product document title: Triptorelin Embonate Trade name: PAMORELIN® Date: 05.05.21	Product document title: <i>Triptorelin Embonate</i> Trade name: PAMORELIN® Date: 05.05.21
PAMORELIN®  Lyophilized powder for injection Composition: Each vial contains: Triptorelin embonate equivalent to 22.5 mg triptorelin 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. After administration of triptorelin, there is an initial and transient increase in circulating levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone in males and estradiol in females. However, chronic and continuous administration of triptorelin results in decreased LH and FSH secretion and suppression of testicular and ovarian steroidogenesis. 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® 22.5 mg is designed to deliver 22.5 mg of triptorelin over a 6-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 twenty 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. In girls, initial ovarian stimulation at treatment initiation, followed by the treatment-induced estrogen increase, may lead, in the first month, to uterine 'withdrawal' bleeding of mild or moderate intensity. Pharmacokinetics: Absorption Following a single intramuscular injection of PAMORELIN® 22.5 mg in patients with prostate cancer, t_{max} was 3 (2-12) hours and C_{max} (0-169 days) was 40.0 (22.2-76.8) ng/ml. In children with precocious puberty, t_{max} was 4 (2-8) hours and C_{max} (0-169 days) was 39.9 (19.1-107.0) ng/ml. Triptorelin did not accumulate over 12 months of	PAMORELIN®  Serbuk liofilisasi untuk injeksi Komposisi: Tiap vial mengandung: <i>Triptorelin embonate</i> setara dengan 22,5 mg <i>triptorelin</i> Pelarut: Tiap ampul mengandung: <i>Water for injection</i> 2 ml Farmakologi: <i>Triptorelin</i>, suatu agonis GnRH (<i>gonadotropin releasing hormone</i>), bekerja sebagai penghambat kuat sekresi gonadotropin bila diberikan secara berkelanjutan dan dalam dosis terapeutik. Setelah pemberian <i>triptorelin</i>, terdapat peningkatan awal dan bersifat sementara pada kadar <i>luteinizing hormone</i> (LH), <i>follicle stimulating hormone</i> (FSH) dalam sirkulasi, testosteron pada laki-laki dan estradiol pada perempuan. Namun, pemberian <i>triptorelin</i> yang kronis dan berkelanjutan menyebabkan penurunan sekresi LH dan FSH serta penekanan pada <i>steroidogenesis</i> testis dan ovarium. 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® 22,5 mg dirancang untuk melepaskan <i>triptorelin</i> 22,5 mg selama periode 6 bulan. Sekali kadar testosteron setelah kastrasi telah tercapai pada akhir bulan pertama, kadar serum testosteron dijaga selama pasien mendapatkan injeksi setiap dua puluh 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. Pada hewan, pemberian <i>triptorelin</i> menghasilkan penghambatan terhadap pertumbuhan beberapa tumor prostat sensitif-hormon pada model uji. Pada anak perempuan, stimulasi ovarium awal di awal pengobatan, diikuti oleh peningkatan estrogen akibat pengobatan, dapat menyebabkan <i>uterine 'withdrawal' bleeding</i> dengan intensitas ringan atau sedang, pada bulan pertama. Farmakokinetika: Absorpsi Setelah injeksi tunggal intramuskular PAMORELIN® 22,5 mg pada pasien dengan kanker prostat, t_{maks} 3 (2-12) jam dan C_{maks} (0-169 hari) sebesar 40,0 (22,2-76,8) ng/ml. Pada anak-anak dengan pubertas prekoks, t_{maks} 4 (2-8) jam dan C_{maks} (0-169 hari) sebesar 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

treatment.

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 increase to 62% in subjects with hepatic impairment. Since creatinine clearance (CrCl) in healthy volunteers was 150 ml/minute 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.
- The treatment of central precocious puberty (onset

Triptorelin tidak terakumulasi setelah 12 bulan pengobatan.

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 tunak 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 berikatan 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 dibersihkan 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 bersihan kreatinin pada relawan sehat sebesar 150 ml/menit dan hanya 90 ml/menit pada subjek dengan gangguan hati, hal ini mengindikasikan bahwa hati merupakan tempat eliminasi utama *triptorelin*. Pada relawan sehat ini, waktu paruh sebenarnya dari *triptorelin* adalah 2,8 jam dan total bersihan *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 ras terhadap farmakokinetik *triptorelin* belum diuji secara sistematis. Namun, data farmakokinetik yang diperoleh pada relawan pria muda sehat berusia 20 sampai 22 tahun dengan kenaikan bersihan kreatinin (sekitar 150 ml/menit) mengindikasikan bahwa *triptorelin* dieliminasi dua kali lebih cepat pada populasi muda. Hal ini terkait pada fakta bahwa bersihan *triptorelin* berkorelasi terhadap bersihan 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*.
- Pengobatan pubertas prekoks sentral (yang dimulai

before 8 years in girls and 10 years in boys). 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® 22.5 mg is 22.5 mg triptorelin (1 vial) administered every six months (24 weeks) as a single intramuscular injection. <i>Pediatric population</i> Precocious puberty (before 8 years in girls and 10 years in boys) The treatment of children with PAMORELIN® 22.5 mg should be under the overall supervision of a pediatric endocrinologist or of a pediatrician or an endocrinologist with expertise in the treatment of central precocious puberty. Treatment should be stopped around the physiological age of puberty in boys and girls and should not be continued in girls with a bone maturation of more than 12-13 years. There are limited data available in boys relating to the optimum time to stop treatment based on bone age, however it is advised that treatment is stopped in boys with a bone maturation age of 13-14 years. Method of administration As with other medicinal products administered by injection, the injection site should be varied periodically. Once reconstituted, the suspension of PAMORELIN® 22.5 mg should be intramuscularly injected relatively rapidly and in an uninterrupted manner in order to avoid any potential blockage of the needle. <i>Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product</i> Since PAMORELIN® 22.5 mg is a suspension of microgranules, inadvertent intravascular injection must be strictly avoided. PAMORELIN® 22.5 mg must be administered under the supervision of a physician. No dosage adjustment is necessary for patients with renal or hepatic impairment. <i>The instructions for reconstitution hereafter and in the leaflet must be strictly followed</i> 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,	sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan 10 tahun pada anak laki-laki). Kontraindikasi: <i>Triptorelin</i> dikontraindikasikan pada: – Pasien yang hipersensitif terhadap GnRH (<i>gonadotropin releasing hormone</i>), 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® 22,5 mg yang dianjurkan adalah 22,5 mg <i>triptorelin</i> (1 vial) diberikan setiap enam bulan (24 minggu) sebagai injeksi tunggal intramuskular. <i>Populasi pediatrik</i> Pubertas prekoks (sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan 10 tahun pada anak laki-laki) Pengobatan pada anak-anak dengan PAMORELIN® 22,5 mg secara keseluruhan harus di bawah pengawasan endokrinologi pediatrik atau dokter anak atau endokrinologi yang ahli dalam pengobatan pubertas prekoks sentral. Pengobatan harus dihentikan pada kisaran usia pubertas fisiologis pada anak laki-laki dan perempuan dan tidak boleh dilanjutkan pada anak perempuan dengan pematangan tulang yang lebih dari 12-13 tahun. Data yang tersedia terbatas mengenai waktu optimal untuk menghentikan pengobatan berdasarkan usia tulang pada anak laki-laki, namun disarankan pengobatan dihentikan pada anak laki-laki dengan usia pematangan tulang 13-14 tahun. Cara pemberian Seperti obat lainnya yang diberikan melalui injeksi, tempat penyuntikan sebaiknya diubah secara berkala. Sekali direkonstitusi, suspensi PAMORELIN® 22,5 mg harus diinjeksikan secara intramuskular dengan relatif cepat dan tanpa interupsi untuk menghindari potensi penyumbatan jarum. <i>Perhatian diberikan sebelum penanganan atau pemberian obat</i> Karena PAMORELIN® 22,5 mg merupakan suspensi mikrogranul, injeksi intravaskular yang tidak disengaja, harus benar-benar dihindari. PAMORELIN® 22,5 mg harus diberikan di bawah pengawasan dokter. Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan ginjal atau hati. <i>Instruksi untuk rekonstitusi dalam leaflet ini harus diikuti secara benar</i> Suspensi untuk injeksi harus direkonstitusi menggunakan teknik aseptik dan hanya menggunakan ampul pelarut yang disediakan untuk injeksi. Gunakan <i>syringe</i> 3 ml yang steril dengan jarum steril 20- atau 21-gauge, kemudian tarik 2 ml water for injection steril ke dalam <i>syringe</i>, masukkan ke dalam vial yang berisi serbuk. Goyangkan vial secara perlahan dan menyeluruh untuk mendispersi serbuk secara sempurna
---	--

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. <i>Special precautions for disposal and other handling</i> 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: – <i>Reduction in bone mineral density</i> 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). – 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 appropriately 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® 22.5 mg contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, i.e. it is essentially “sodium-free”. – <i>Prostate cancer</i> 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.	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 <i>syringe</i>. Ganti 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. <i>Perhatian khusus untuk pembuangan dan penanganan lainnya</i> 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: – <i>Penurunan kepadatan mineral tulang (bone mineral density)</i> Penggunaan agonis GnRH dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang. Pada pria, penggunaan <i>bisphosphonate</i> 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). – Jarang terjadi, pengobatan dengan agonis GnRH dapat menimbulkan adenoma sel gonadotrop pituitari yang tidak diketahui sebelumnya. Pasien-pasien ini dapat menunjukkan <i>pituitary apoplexy</i> 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 <i>triptorelin</i>. Pasien harus diberikan informasi yang sesuai dan diobati dengan tepat apabila gejala muncul. Pasien yang diketahui mengalami depresi harus dipantau secara ketat selama terapi. – Perhatian khusus diperlukan terhadap injeksi intramuskular pada pasien yang menggunakan antikoagulan karena risiko potensial hematoma pada tempat penyuntikan. – PAMORELIN® 22,5 mg mengandung kurang dari 1 mmol (23 mg) natrium tiap dosis, sehingga pada dasarnya dapat dikatakan “bebas natrium”. – <i>Kanker prostat</i> Pada awalnya, <i>triptorelin</i>, seperti agonis GnRH lainnya, menyebabkan peningkatan sementara kadar serum testosteron. Sebagai akibatnya, kasus-kasus yang terpisah terkait perburukan sementara tanda dan gejala kanker prostat kadangkala terjadi selama minggu-minggu pertama pengobatan. Selama pengobatan awal, perlu mempertimbangkan penambahan antiandrogen yang sesuai untuk mengatasi peningkatan kadar serum testosteron di awal dan perburukan gejala-gejala klinis.
---	---

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 castrate levels of serum testosterone have been achieved by the end of the first month, they are maintained for as long as the patients receive their injection every six months (24 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® 22.5 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.

– *Precocious puberty*

Treatment of children with progressive brain tumors should follow a careful individual appraisal of the risks and benefits. In girls, initial ovarian stimulation at treatment initiation, followed by the treatment-induced estrogen 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

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 simtomatik.

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 serum testosteron kastrasi tercapai pada akhir bulan pertama, kadar serum testosteron dijaga selama pasien mendapatkan injeksi setiap enam bulan (24 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® 22,5 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-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.

– *Pubertas prekoks*

Pengobatan anak-anak dengan tumor otak progresif harus mengikuti penilaian individu yang hati-hati terhadap risiko dan manfaat. Pada anak perempuan, stimulasi ovarium awal pada awal pengobatan, diikuti oleh penarikan estrogen yang diinduksi oleh pengobatan, dapat menyebabkan perdarahan vagina dengan intensitas ringan atau sedang, pada bulan pertama. Setelah penghentian pengobatan, perkembangan tanda-tanda pubertas akan muncul.

menses will start on average one year after ending the therapy. Pseudo-precocious puberty (gonadal or adrenal tumor or hyperplasia) and gonadotropin-independent precocious puberty (testicular toxicosis, familial Leydig cell hyperplasia) should be precluded. Bone mineral density may decrease during GnRH agonist therapy for central precocious puberty. However, after cessation of treatment subsequent bone mass accrual is preserved and peak bone mass in late adolescence does not seem to be affected by treatment. Slipped capital femoral epiphysis can be seen after withdrawal of GnRH agonist treatment. The suggested theory is that the low concentrations of estrogen during treatment with GnRH agonists weaken the epiphyseal 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.

Pregnancy and lactation

There are very limited data on the use of triptorelin in pregnant women.

It should be confirmed that the patient is not pregnant before prescription of PAMORELIN® 22.5 mg.

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, potential fertile women should be examined carefully to exclude pregnancy. Nonhormonal methods of contraception should be employed during therapy until menses return.

PAMORELIN® 22.5 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 were due to its expected pharmacological effects. These effects included hot flushes and decreased libido.

With the exception of immuno-allergic (rare) and injection site reactions, all adverse events are known to be related to testosterone changes.

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.

Informasi mengenai fertilitas di masa depan masih terbatas. Pada sebagian besar anak perempuan, menstruasi teratur rata-rata akan dimulai satu tahun setelah terapi berakhir. Pubertas prekoks semu (tumor atau hiperplasia gonad atau adrenal) dan pubertas prekoks-tidak tergantung gonadotropin (toksikosis testis, hiperplasia famili sel Leydig) harus dicegah. Kepadatan mineral tulang dapat menurun selama terapi agonis GnRH untuk pubertas prekoks sentral. Namun, setelah penghentian pengobatan, selanjutnya pertambahan massa tulang dipertahankan dan massa tulang puncak pada remaja akhir tampaknya tidak terpengaruh oleh pengobatan. *Slipped capital femoral epiphysis* dapat terlihat setelah penghentian pengobatan agonis GnRH. Teori yang disebutkan adalah bahwa konsentrasi rendah estrogen selama pengobatan dengan agonis GnRH melemahkan lempeng epifisis. Peningkatan kecepatan pertumbuhan setelah menghentikan pengobatan selanjutnya menghasilkan pengurangan gaya geser yang diperlukan untuk perpindahan epifisis.

Kehamilan dan menyusui

Data penggunaan *triptorelin* pada wanita hamil sangat terbatas.

Harus dikonfirmasi bahwa pasien tidak hamil sebelum peresepan PAMORELIN® 22,5 mg.

Triptorelin tidak boleh digunakan selama kehamilan karena penggunaan bersama agonis GnRH secara teoritis berkaitan dengan risiko aborsi dan abnormalitas janin. Sebelum pengobatan, wanita subur harus diperiksa dengan teliti untuk mencegah kehamilan. Metode kontrasepsi nonhormonal sebaiknya digunakan selama terapi sampai menstruasi kembali.

PAMORELIN® 22,5 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* 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.

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.

Eye disorders Visual impairment, abnormal sensation in eye, visual disturbance. Gastrointestinal disorders Dry mouth, nausea, abdominal pain, constipation, diarrhea, vomiting, abdominal distension, dysgeusia, flatulence. General disorders and administration site conditions Asthenia, injection site reaction (including erythema, inflammation and pain), edema, lethargy, edema peripheral, pain, rigors, somnolence, malaise, chest pain, dysstasia, influenza like illness, pyrexia. 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, blood prolactin increased. Metabolism and nutrition disorders Anorexia, diabetes mellitus, gout, hyperlipidemia, increased appetite, obesity. Musculoskeletal and connective tissue disorders Back pain, musculoskeletal pain, pain in extremity, arthralgia, bone pain, muscle cramp, muscular weakness, myalgia, neck pain, joint stiffness, joint swelling, musculoskeletal stiffness, osteoarthritis. Nervous system disorders Paresthesia in lower limbs, headache, dizziness, paresthesia, memory impairment. Psychiatric disorders Libido decreased, depression, mood changes, loss of libido, insomnia, irritability, confusional state, decreased activity, euphoric mood, anxiety, affect lability, nervousness. Renal and urinary disorders Nocturia, urinary retention, urinary incontinence. Reproductive system and breast disorders Erectile dysfunction (including ejaculation failure, ejaculation disorder), vaginal bleeding (including vaginal hemorrhage, withdrawal bleed, uterine hemorrhage, vaginal discharge, vaginal bleeding including spotting), pelvic pain, gynecomastia, breast pain, testicular atrophy, testicular pain. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Gangguan mata Kerusakan penglihatan, sensasi abnormal pada mata, gangguan penglihatan. Gangguan saluran cerna Mulut kering, mual, nyeri abdomen, konstipasi, diare, muntah, distensi abdomen, gangguan pengecap, flatulensi. Gangguan umum dan kondisi di tempat penyuntikan Astenia, reaksi pada tempat penyuntikan (termasuk eritema, inflamasi dan nyeri), edema, letargi, edema perifer, nyeri, rigor, <i>somnolence</i>, malaise, nyeri dada, kesulitan berdiri, sakit seperti influenza, pireksia. Gangguan sistem imun Hipersensitivitas, reaksi anafilaktik, syok anafilaktik. Infeksi dan infestasi Nasofaringitis. Investigasi Peningkatan berat badan, peningkatan <i>alanine aminotransferase</i>, peningkatan <i>aspartate aminotransferase</i>, peningkatan kreatinin darah, peningkatan tekanan darah, peningkatan urea dalam darah, peningkatan <i>gamma-glutamyl transferase</i>, penurunan berat badan, peningkatan <i>alkaline phosphatase</i> dalam darah, peningkatan prolaktin dalam darah. Gangguan metabolisme dan nutrisi Anoreksia, diabetes melitus, gout, hiperlipidemia, peningkatan nafsu makan, obesitas. Gangguan muskuloskeletal dan jaringan ikat Nyeri punggung, nyeri muskuloskeletal, nyeri pada ekstremitas, artralgia, nyeri tulang, kram otot, kelemahan otot, mialgia, nyeri leher, kekakuan sendi, pembengkakan sendi, kekakuan muskuloskeletal, osteoarthritis. Gangguan sistem saraf Parestesia pada anggota gerak bagian bawah, sakit kepala, pusing, parestesia, gangguan ingatan. Gangguan psikiatrik Penurunan libido, depresi, perubahan emosi, hilangnya libido, insomnia, iritabilitas, keadaan bingung, menurunnya aktivitas, perasaan euforia, gelisah, memengaruhi labilitas, gugup. Gangguan ginjal dan urinari Nocturia, retensi urin, urinari tidak terkontrol. Gangguan sistem reproduksi dan payudara Disfungsi ereksi (termasuk kegagalan ejakulasi, gangguan ejakulasi), perdarahan vagina (termasuk perdarahan vagina, <i>withdrawal bleed</i>, perdarahan uterus, keputihan, perdarahan vagina termasuk <i>spotting</i>), nyeri panggul, ginekomastia, nyeri payudara, atrofi testis, nyeri testis. Gangguan pernapasan, rongga dada dan
--	---

Dyspnea, epistaxis, orthopnea. Skin and subcutaneous tissue disorders Hyperhidrosis, acne, alopecia, erythema, pruritus, rash, urticaria, 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. 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® 22.5 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. quinidine, 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. Pediatric population Interaction studies have only been performed in adults. Overdosage: There is no human experience of overdose. 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® 22.5 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 22.5 mg and 1 ampoule WFI x 2 ml + 1 syringe 3 ml without needle and 2 sterile needles 21 G thin wall; DK1954400144C1	mediastinum Sesak napas, epistaksis, ortopnea. Gangguan kulit dan jaringan subkutan Hiperhidrosis, akne, alopesia, eritema, pruritus, ruam, urtikaria, 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. Umum Jumlah limfosit yang meningkat telah dilaporkan terjadi pada pasien yang sedang menjalani pengobatan analog GnRH. Limfositosis ini tampaknya terkait dengan kastrasi yang diinduksi oleh GnRH dan terlihat bahwa hormon gonad terlibat dalam penyusutan timus. Interaksi obat: <i>Triptorelin</i> 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 <i>triptorelin</i> menunjukkan bahwa interaksi obat-obat dengan <i>triptorelin</i> kemungkinan tidak terjadi. Apabila <i>triptorelin</i> 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® 22,5 mg bersamaan dengan obat-obat yang diketahui dapat memperpanjang interval QT atau obat yang dapat menginduksi <i>torsades de pointes</i> seperti obat antiaritmia kelas 1A (contoh: <i>quinidine</i>, <i>disopyramide</i>) atau kelas III (contoh: <i>amiodarone</i>, <i>sotalol</i>, <i>dofetilide</i>, <i>ibutilide</i>), <i>methadone</i>, <i>moxifloxacin</i>, 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. Populasi pediatrik Uji interaksi hanya dilakukan pada orang dewasa. Overdosis: Belum pernah ada kejadian overdosis pada manusia. Uji pada hewan menunjukkan bahwa dengan dosis PAMORELIN® 22,5 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 22,5 mg dan 1 ampul WFI x 2 ml + 1 syringe 3 ml tanpa jarum dan 2 jarum suntik steril ukuran 21 G thin wall; DK1954400144C1
---	--

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY. STORE AT TEMPERATURES BELOW 30°C. <i>Reconstituted suspension:</i> The reconstituted suspension for injection should be used immediately. Manufactured by: Debiopharm Research & Manufacturing S.A. Rue du Levant 146 1920 Martigny Switzerland WFI manufactured and secondary packed by: PT Ferron Par Pharmaceuticals Bekasi-Indonesia Imported and marketed by: PT Dexa Medica Palembang-Indonesia	HARUS DENGAN RESEP DOKTER. SIMPAN PADA SUHU DI BAWAH 30°C. <i>Suspensi terekonstitusi:</i> Suspensi untuk injeksi yang telah direkonstitusi harus segera digunakan. Diproduksi oleh: Debiopharm Research & Manufacturing S.A. Rue du Levant 146 1920 Martigny Switzerland Produksi WFI dan pengemasan sekunder oleh: PT Ferron Par Pharmaceuticals Bekasi-Indonesia Diimpor dan dipasarkan oleh: PT Dexa Medica Palembang-Indonesia
--	--