

Renogen®

Epoetin Alfa

(Recombinant Human Erythropoietin)

Larutan untuk Injeksi IV dan SC *Hematopoietic Agent*

KOMPOSISI

Renogen 2000 IU/1 mL

Setiap mL larutan mengandung :

Epoetin alfa (Recombinant Human Erythropoietin) 2000 IU

Renogen 3000 IU/1 mL

Setiap mL larutan mengandung :

Epoetin alfa (Recombinant Human Erythropoietin) 3000 IU

DESKRIPSI PRODUK

Epoetin alfa (Renogen) adalah larutan buffer parenteral yang steril, jernih dan tidak berwarna untuk injeksi intravena atau subkutan.

FARMAKOLOGI

Erythropoietin adalah glikoprotein aktif yang disekresikan oleh ginjal, dengan efek pada sel progenitor eritroid myeloid, yang dapat meningkatkan proliferasi dan differensiasi sel tersebut. Obat tersebut dapat menginduksi *colony formation stimulating effect* yang jelas melalui sel progenitor eritroid akhir (CFU-E). Pada konsentrasi tinggi, obat tersebut juga dapat menginduksi pembentukan koloni dengan merangsang sel progenitor eritroid awal (BFU-E).

FARMAKOKINETIKA

Injeksi subkutan akan mengakibatkan proses penyerautan yang lambat. Peningkatan konsentrasi serum erythropoietin dapat diobserpsi 2 jam setelahnya. Waktu puncak konsentrasi plasma adalah 18 jam. Sumsum adalah organ spesifik untuk penyerautan, dan penyerautan obat utamanya dilakukan oleh hati dan ginjal. Sebagian besar erythropoietin yang dikonsumsi akan dicerna di dalam tubuh. Tes pada hewan (*rat*) menunjukkan bahwa selain hati, sejumlah kecil dari obat tersebut akan didegradasi di ginjal, sumsum dan limpa. Ginjal bukanlah organ utama untuk ekskresi erythropoietin. Untuk pasien anemia yang diobati dengan erythropoietin, ekskresi ginjal dari obat yang masih dalam bentuk aslinya akan kurang dari 10%.

INDIKASI

- Pasien anemia yang disebabkan oleh gagal ginjal, termasuk pasien dengan hemodialisis dan non-hemodialisis karena gagal ginjal kronis
- Pasien anemia yang disebabkan oleh keganasan non-myeloid dan diterapi dengan kemoterapi, selain anemia yang disebabkan oleh faktor lain dalam pengobatan pasien kanker (misalnya kekurangan zat besi atau folat, hemolisis atau pendarahan saluran usus).

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Anemia karena gagal ginjal:

- Penggunaan obat harus dibawah pengawasan dokter, diberikan secara subkutan atau intravena, dua atau tiga kali per minggu, dan dosis serta frekuensi pemberiannya disesuaikan dengan tingkat anemia pada pasien, usia dan faktor lain yang terkait.
- Berikut adalah regimen pemberian obat sebagai referensi :
 - Periode Pengobatan / Fase Koreksi :** Dosis awal yang dianjurkan adalah 150 IU/kg berat badan per minggu untuk pasien dengan hemodialisis dan 100 IU/kg berat badan per minggu untuk pasien yang tidak menjalani hemodialisis. Jika kenaikan hematokrit kurang dari 0.5 vol% per minggu, maka dosis dapat ditingkatkan 15-30 IU/kg berat badan setelah 4 minggu penggunaan, tetapi maksimal peningkatan dosis tidak boleh lebih dari 30 IU/kg berat badan per minggu. Kenaikan hematokrit seharusnya mencapai 30-33 vol%, tetapi tidak lebih dari 34 vol%.
 - Periode Pemeliharaan / Fase Pemeliharaan :** Jika hematokrit meningkat mencapai 30-33 vol% atau Hb meningkat mencapai 90-120 g/L, maka fase pemeliharaan bisa dimulai. Dianjurkan untuk menyesuaikan dosis pada akhir minggu ke-12 pengobatan jika Hb turun lebih dari 1 g/dL di bawah kadar Hb awal dan dosis harus dinaikkan sesuai dengan jadwal dibawah ini. Kemudian harus dilakukan *follow up* selama 4 minggu untuk melihat respon Hb dengan peningkatan dosis tersebut.

Jadwal Pemberian Dosis Renogen		
#	Hb awal - Hb pada minggu ke-12	Peningkatan dosis
1.	> 1 sampai < 2 g/dL	15 IU/Kg BB
2.	≥ 2 sampai < 3 g/dL	20 IU/Kg BB
3.	≥ 3 g/dL	25 IU/Kg BB

Sebagian besar pasien dengan hemodialisis, pemberiannya dengan cara disuntikkan intra-vena, sedangkan pasien dengan dialisis peritoneal atau non-hemodialisis, pemberiannya dengan cara disuntikkan subkutan.

Anemia yang disebabkan oleh kemoterapi untuk tumor :

- Terapi epoetin alfa harus diberikan untuk pasien dengan anemia, misal Hb <10,5 g/dL (6,5 mmol/L). Harus diberikan secara subkutan. Konsentrasi hemoglobin harus naik mencapai 12 g/dL (7,5 mmol/L) pada laki-laki dan perempuan dan jangan melebihi batas tersebut.
- Terapi Epoetin alfa harus dilanjutkan sampai 1 bulan setelah kemoterapi selesai. Bagaimanapun juga, lanjutan terapi Epoetin alfa harus dievaluasi kembali secara periodik.
- Dosis awal untuk terapi pada Anemia adalah 150 IU/kg BB, diberikan 3 kali seminggu. Jika setelah 4 minggu terapi dengan dosis awal, kadar hemoglobin meningkat minimal 1 g/dL (0,6

mmol/L) (atau hitung retikulosit meningkat ≥ 40.000 sel/ μ L diatas kadar awal), dosis harus diperpanjang.

- Jika setelah 4 minggu terapi dengan dosis awal, kadar hemoglobin tidak meningkat ≥ 1 g/dL (< 0,6 mmol/L) (atau hitung retikulosit tidak meningkat ≥ 40.000 sel/ μ L diatas kadar awal), dosis harus dinaikkan 300 IU/kg BB, 3 kali seminggu.
- Jika setelah 4 minggu terapi dengan dosis yang dinaikkan menjadi 300 IU/kg BB 3 kali seminggu, kadar hemoglobin meningkat < 1 g/dL (0,6 mmol/L) (atau hitung retikulosit meningkat < 40.000 sel/ μ L diatas kadar awal), dosis harus diperpanjang.
- Rata-rata peningkatan hemoglobin lebih besar dari 1 g/dL (0,6 mmol/L) per 2 minggu atau 2 g/dL (1,25 mmol/L) per bulan atau kadar hemoglobin > 12 g/dL (> 8,1 mmol/L) harus dicegah. Jika peningkatan hemoglobin lebih besar dari 1 g/dL (0,6 mmol/L) per 2 minggu atau 2 g/dL (1,25 mmol/L) per bulan atau kadar hemoglobin mencapai 12 g/dL (7,5 mmol/L), maka turunkan dosis Epoetin alfa sekitar 25-50% tergantung dari rata-rata peningkatan hemoglobin. Jika kadar hemoglobin lebih dari 12 g/dL (7,5 mmol/L), hentikan terapi sampai kadar Hb dibawah 12 g/dL (7,5 mmol/L) dan mulai lagi terapi Epoetin alfa dengan dosis 25% dibawah dosis sebelumnya.

CARA PEMBERIAN

- Anemia karena gagal ginjal
Injeksi subkutan dan intravena
- Gagal ginjal yang disebabkan oleh kemoterapi untuk tumor
Injeksi subkutan

KONTRAINDIKASI

- Pasien dengan hipertensi berat yang tidak terkontrol.
- Pasien yang alergi terhadap obat atau sediaan erythropoietin lainnya.
- Pasien dengan infeksi bersamaan, yang akan menggunakan obat setelah infeksi harus berada dibawah pengawasan.
- Pasien dengan Pure Red Cell Aplasia (PRCA) akibat terapi dengan semua jenis erythropoietin, harus dihentikan terapi erythropoietin alfa atau terapi erythropoietin lainnya (lihat bagian Peringatan Khusus dan Perhatian Khusus untuk Penggunaan - Pure Red cell Aplasia)

PERINGATAN DAN PERHATIAN

a. Peringatan

Obat ini dapat menyebabkan peningkatan angka kematian, meningkatkan resiko kardiovaskular yang berat, thrombus dan stroke pada pasien, dan merangsang pertumbuhan tumor pada pasien. (Lihat "Perhatian" untuk lebih detail).

Gagal ginjal kronis :

- Dalam studi klinis, setelah pemberian Erythropoietin Stimulating Agents (ESAs), ketika tingkat hemoglobin ≥ 13 g/dL, akan ada peningkatan risiko kematian, kardiovaskular yang berat dan stroke pada pasien.
- Harus dipertimbangkan dosis untuk masing-masing individu, sehingga kadar hemoglobin pasien dapat mencapai dan diperpanjang pada kadar 9 ~ 12 g/dL.

Kanker :

- Pada studi klinis, ESA memperpendek waktu perkembangan tumor pada pasien dengan kanker kepala dan leher yang mendapat terapi radiasi, saat diberikan untuk mencapai target hemoglobin diatas 12 g/dL. Pada BEST Study, Erythropoietin alfa memperpendek waktu hidup pasien dan meningkatkan kematian karena perkembangan penyakitnya pada 4 bulan pasien dengan metastase kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi, saat diberikan untuk mencapai target hemoglobin diatas 12 g/dL.
- ESA yang lain (darbepoetin alfa) meningkatkan risiko kematian saat diberikan untuk mencapai target hemoglobin 12 g/dL pada pasien dengan kanker ganas aktif yang mendapatkan kemoterapi atau terapi radiasi. Epoetin alfa tidak diindikasikan pada populasi tersebut.
- Untuk mengurangi risiko termasuk kejadian kardiovaskular yang berat, dosis minimal harus digunakan untuk menghindari eritrosit transfusi.
- ESAs akan hanya berlaku untuk anemia yang disebabkan oleh kemoterapi myelo-ablative.
- ESAs akan diterapkan bila gejala anemia dieliminasi pada pasien dengan terapi myelo-ablative.
- Setelah menyelesaikan masa kemoterapi, ESAs akan dihentikan.

b. Perhatian

Tindakan pencegahan khusus:

- 1. Seperti dilaporkan dalam literatur, dalam studi klinis pada pasien dengan gagal ginjal kronis, setelah pemberian Erythropoietin Stimulating Agents (ESAs), ketika tingkat hemoglobin ≥ 13 g/dL, akan ada peningkatan risiko kematian, kardiovaskular yang berat dan stroke pada pasien. Pemberian regimen secara individual harus dipertahankan, sehingga tingkat hemoglobin pasien dapat mencapai dan diperpanjang pada 10 ~ 12 g/dL. Dalam studi klinis, ketika ESAs diberikan pada pasien dengan gagal ginjal kronis ditingkat hemoglobin ≥ 13 g/dL, akan ada risiko yang lebih tinggi dari kesehatan, kardiovaskular yang berat dan stroke. Pasien dengan gagal ginjal kronis tanpa respon yang cukup untuk pengobatan ESAs akan memiliki risiko kardiovaskular dan kematian yang lebih tinggi dibandingkan pasien lain. Dalam studi kontrol klinis pada pasien kanker, ESAs dapat meningkatkan risiko kematian dan kejadian kardiovaskular yang berat. Peristiwa tersebut termasuk miokard infark, stroke, gagal

jantung kongestif dan akses trombosis vaskular di hemodialisis. Risiko ini mungkin berhubungan dengan peningkatan tingkat hemoglobin lebih dari 1 g/dL dalam waktu dua minggu.

- 2. Pada studi klinis, ESA memperpendek waktu perkembangan tumor pada pasien dengan kanker kepala dan leher yang mendapat terapi radiasi, saat diberikan untuk mencapai target hemoglobin diatas 12 g/dL. Pada BEST Study, Erythropoietin alfa memperpendek waktu hidup pasien dan meningkatkan kematian karena perkembangan penyakitnya pada 4 bulan pasien dengan metastase kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi, saat diberikan untuk mencapai target hemoglobin diatas 12 g/dL.

ESA yang lain (darbepoetin alfa) meningkatkan risiko kematian saat diberikan untuk mencapai target hemoglobin 12 g/dL pada pasien dengan kanker ganas aktif yang mendapatkan kemoterapi atau terapi radiasi. Epoetin alfa tidak diindikasikan pada populasi tersebut.

- 3. Seperti dilaporkan dalam literatur, pasien dengan Pure Red Cell Aplasia (PRCA) dan anemia berat mungkin memiliki antibodi penyalir erythropoietin, dengan atau tanpa *hyporespons* lainnya, terutama di pasien dengan gagal ginjal kronis (CRF) subkutan yang diterapi dengan ESAs. Selain itu, PRCA mungkin juga diatasi di pasien yang diobati dengan ESAs selama pengobatan Hepatitis C dengan Interferon dan Ribavirin. Jika seorang pasien kehilangan respon terhadap obat secara tiba-tiba, yang terkait dengan anemia berat dan pengurangan jumlah retikulosit, alasan ketidakabsahan obat, termasuk terjadinya antibodi penyalir erythropoietin, harus segera dievaluasi. Jika ada kecurigaan bahwa anemia berhubungan dengan antibodi anti-erythropoietin, ESAs akan dihentikan. *Recombinant Human Erythropoietin* akan dihentikan secara permanen untuk penderita anemia *antibodi-mediated*, karena antibodi mungkin menghasilkan reaksi silang, dan pasien tidak bisa mengubah ke ESAs lainnya.

Tindakan Pencegahan Secara Umum :

- 1. Pemberian secara parenteral produk biologi tersebut, harus menghindari alergi atau reaksi yang merugikan lainnya;
- 2. Selama pengobatan, hematokrit yang harus diuji secara teratur (Sekali setiap minggu dalam tahap awal pengobatan dan sekali setiap dua minggu pada periode pemeliharaan) untuk menghindari eritropoiesis berlebihan (hematokrit kurang dari 36 vol%), dan di kasus eritropoiesis yang berlebihan, obat harus dihentikan atau perawatan yang tepat lainnya harus disediakan. Hemoglobin juga harus diuji teratur (selama 1 atau 2 minggu sekali). Ketika hemoglobin lebih tinggi dari 120 g/L, tidak disarankan untuk melanjutkan obat, dan dalam kasus eritropoiesis berlebihan, langkah yang tepat harus diambil.
- 3. Gangguan hematoporfiria jarang terlihat pada pasien yang sedang menjalani perawatan CRF. Pasien dengan *hematoporfiria* harus menggunakan *Recombinant Human Erythropoietin* dengan hati-hati. Selama pengobatan, kekurangan zat besi absolut atau fungisional mungkin terjadi. Ketika kekurangan zat besi fungisional, tingkat feritin normal, tetapi kejemuhan transferin berkurang, kemungkinan karena zat besi disimpan dalam tubuh tidak dapat dengan cepat dimobilisasi dan dilepaskan untuk memenuhi permintaan zat besi ketika *medullary hematopoiesis* dipercepat di bawah rangsang erythropoietin. Kejemuhan transferin tidak boleh kurang dari 20%, sedangkan tingkat feritin tidak boleh kurang dari 100 ng/mL. Sebelum dan selama perawatan dengan obat tersebut, status zat besi pasien harus dievaluasi. Indikator evaluasi termasuk kejemuhan transferin (mengacu pada rasio kapasitas ikatan serum zat besi dan pemindahannya) dan tingkat serum feritin. Sebenarnya, semua pasien akhirnya membutuhkan suplemen zat besi untuk meningkatkan atau mempertahankan kejemuhan transferin, sehingga dapat memenuhi persyaratan untuk eritropoiesis yang dipromosikan oleh obat tersebut. Jika obat ini digunakan oleh pasien dengan operasi, zat besi yang cukup akan ditambahkan selama seluruh pengobatan untuk mendukung eritropoiesis dan untuk menghindari kelelahan dari zat besi yang disimpan.

- 4. Selama perawatan dengan obat tersebut, kemungkinan akan menyebabkan tekanan darah tinggi, jadi sebelum pengobatan dimulai, tekanan darah pasien harus dikontrol dengan ketat. Selama tahap awal pengobatan, ketika hematokrit meningkat sekitar 25% dari pasien dengan hemodialisis harus mulai atau memperkuat terapi anti-hipertensi. Selama perawatan dengan obat, tekanan darah pasien harus ketat dipantau dan dikendalikan, dan pasien harus diberitahu pentingnya terapi anti-hipertensi dan larangan diet. Jika tekanan darah tidak terkendali, dosis harus dikurangi atau obat harus dihentikan; jika tidak, hemoglobin akan berkurang. Jika hemoglobin yang meningkat lebih dari 1 g/dL dalam 2 minggu, disarankan untuk mengurangi dosis obat, karena gangguan hipertensi mungkin terkait dengan *overspeed erythropoiesis*. Untuk pasien dengan CRF yang sedang menjalani hemodialisis, jika terbukti mengalami penyakit jantung iskemik jelas atau gagal jantung kongestif setelah diatasi secara klinis, dosis obat harus disesuaikan dengan hati-hati, sehingga tingkat hemoglobin dapat mencapai dan diperpanjang pada 9 ~ 12 g/dL.
- 5. Keamanan dan khasiat untuk pasien dengan riwayat kejadian epilepsi atau penyakit dari (misalnya anemia sel sabit, sindrom gangguan mieloproliferatif atau gangguan *hyper blood-coagulation*) belum dapat ditentukan. Mengingat peningkatan risiko epilepsi pada 90 hari pertama waktu pengobatan, tekanan darah dan tanda-tanda gejala saraf harus dipantau ketat. Selama periode ini, pasien harus menghindari mengemudi atau mengoperasikan mesin berat atau kegiatan lainnya dengan potensi risiko.
- 6. Selama hemodialisis, pasien yang dirawat dengan obat ini wajib memperkuat terapi heparin antikoagulan untuk mencegah pembentukan trombosis ginjal. Untuk pasien dewasa dengan

CRF yang berhubungan dengan penyakit jantung iskemik atau gagal jantung kongestif, pasien dengan hematokrit standar 42% (normal hematokrit) akan memiliki risiko yang lebih tinggi dari trombosis (termasuk vaskular akses trombosis) dibandingkan dengan standar hematokrit 30%. Para pasien dengan penyakit kardiovaskular sebelumnya harus dipantau ketat.

- 7. Pasien dengan *myocardial infarction*, emboli paru atau *cerebral infarction*, pasien dengan riwayat alergi obat atau pasien alergi yang rentan harus menggunakan obat dengan hati-hati.
- 8. Kekurangan asam folat atau vitamin B12 akan mengurangi khasiat dari obat, dan kelebihan aluminium yang tinggi juga akan mempengaruhi khasiatnya.
- 9. Ketika obat digunakan, terkadang menyebabkan kenaikan ringan serum kalium, sehingga diet harus disesuaikan dengan benar, dan dalam hal peningkatan kalium serum, dosis harus disesuaikan berdasarkan saran dokter.
- 10. Jika retak, rusak, keruas, atau mengendap, *prefilled sealed syringe* tidak dapat digunakan. Setelah kemasan dibuka, obat harus digunakan dalam satu waktu, dan tidak boleh digunakan berulang kali.

INTERAKSI OBAT

Berikut interaksi antara Epoetin alfa dan obat lain belum dijelaskan dalam uji klinis.

PENGOBATAN UNTUK IBU HAMIL DAN MENYUSUI

Keamanan obat untuk ibu hamil dan menyusui belum diketahui.

PENGOBATAN UNTUK ANAK-ANAK

Keamanan obat untuk bayi prematur, bayi baru lahir dan balita belum diketahui.

PENGOBATAN UNTUK ORANG LANJUT USIA

Ketika obat ini digunakan oleh pasien usia lanjut, tekanan darah dan hematokrit harus dimonitor, dan dosis serta frekuensi penggunaan harus disesuaikan dengan benar.

EFEK SAMPING

Obat ini dapat ditolerir dengan baik dengan efek samping yang umumnya ringan.

- 1. Reaksi Umum : Beberapa pasien mungkin mengalami sakit kepala, demam ringan atau kelelahan selama tahap awal pengobatan, dan individu pasien mungkin mengalami malgia atau arthralgia. Sebagian besar efek samping dapat diperbaiki setelah pengobatan simptomatis tanpa mengakibatkan pengobatan yang terus-menerus, tetapi gejala diatas pada sangat sedikit pasien mungkin bertahan, dan dalam hal ini, obat harus dihentikan.
- 2. Reaksi alergi : Sangat sedikit pasien yang kemungkinan mengalami ruam, urticaria atau reaksi alergi lain (termasuk anaphylactic shock) setelah pengobatan. Oleh karena itu, jika obat digunakan untuk pertama kalinya atau digunakan kembali, disarankan untuk menggunakan dosis kecil terlebih dahulu untuk mengetahui bahwa tidak ada reaksi yang tidak normal, dan kemudian dosis penuh dapat disuntikkan, tetapi jika ada kelainan, obat harus dihentikan segera dan perawatan yang tetap harus disediakan.
- 3. Sistem pembuluh darah pada jantung : Dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, deteriorasi hipertensi atau sakit kepala, gangguan kesadaran atau kejadian karena hipertensi encefalopati, atau bahkan pendarahan otak. Oleh karena itu, selama pengobatan dengan injeksi Erythropoietin, perubahan tekanan darah harus dicatat dan diamati secara teratur, dan jika per

renogen®

Epoetin Alfa

(Recombinant Human Erythropoietin)
Solution for SC and IV Injection Hematopoietic Agent

COMPOSITION

Renogen 2000 IU/1 mL

Each mL of solution contains

Epoetin alfa (Recombinant Human Erythropoietin) 2000 IU

Renogen 3000 IU/1 mL

Each mL of solution contains

Epoetin alfa (Recombinant Human Erythropoietin) 3000 IU

PRODUCT DESCRIPTION

Epoetin alfa (Renogen) is a sterile, clear, colorless, buffered parenteral solution for intravenous or subcutaneous injection.

PHARMACOLOGY

Erythropoietin is an active glycoprotein secreted by the kidney, with effect on the myeloid erythroid progenitor cell, which can promote the proliferation and differentiation of such cell. The drug can induce obvious colony formation stimulating effect via the late erythroid progenitor cell (CFU-E). At a high concentration, the drug can also induce colony formation by stimulating the early erythroid progenitor cell (BFU-E).

PHARMACOKINETICS

Subcutaneous injection would result in slow absorption. Elevation of serum erythropoietin concentration could be observed 2 hours later. The plasma concentration peak time is 18 hours. Marrow is the specific organ of uptake, and the drug uptake is mainly by the liver and kidney. Most of the administered erythropoietin would be metabolized in the body. The animal (rat) tests showed that in addition to the liver, a small part of the drug would be degraded in the kidney, marrow and spleen. Kidney is not the main excretory organ of erythropoietin. For the anemia patients treated with erythropoietin, the renal excretion of the drug in its original shape would be less than 10%.

INDICATION

- Patients with anemia caused by renal insufficiency, including patients with hemodialysis and non-hemodialysis due to chronic renal failure.
- Patients with anemia caused by non-myeloid malignancy applied chemotherapy, other than those with anemia caused by other factors in the treatment of cancer patients (e.g. iron or folate deficiency, hemolysis or intestinal tract bleeding).

POSOLOGY AND ADMINISTRATION

Renal anemia :

- This drug shall be used under doctor's guidance, injected subcutaneously or intravenously twice or three times per week, and the administration dosage and frequency shall be adjusted based on the patient's anemia degree, age and other related factors.

The following regime is for reference:

- Treatment period: The initial recommended dose is 150 IU/kg body weight per week for patients with hemodialysis and 100 IU/kg body weight per week for patients with non-hemodialysis. If the hematocrit per week increased by less than 0.5 vol%, the dose can be increased by 15-30 IU/kg body weight after 4 weeks, but the maximum increased dose shall not exceed 30 IU/kg body weight per week. The hematocrit shall be increased to 30-33 vol%, but not more than 34 vol%.
- Maintenance period: If the hematocrit is up to 30-33 vol% or the hemoglobin (Hb) is up to 90-120 g/L, the maintenance treatment period can be started. It is recommended to adjust the dose at the end of 12 weeks treatment whose Hb has fallen greater than 1 g/dL below baseline level should have their dose increased according to schedule below. They are then to be followed up for further 4 weeks to observed the Hb response to the dose increase.

Renogen Dosage Schedule		
#	Baseline Hb - Hb at 12 weeks	Dose increase
1.	> 1 to < 2 g/dL	15 IU/Kg body weight/dose
2.	≥ 2 to < 3 g/dL	20 IU/Kg body weight/dose
3.	≥ 3 g/dL	25 IU/Kg body weight/dose

Mostly, patients with hemodialysis shall be injected intravenously, while patients with peritoneal dialysis or non-hemodialysis shall be injected subcutaneously preferably.

Anemia caused by chemotherapy for tumor :

- Epoetin alfa therapy should be administered to patients with anemia (e.g. Hb ≤ 10.5 g/dL [6.5 mmol/L]). The subcutaneous route of administration should be used. The hemoglobin concentration range should be up to 12 g/dL (7.5 mmol/L) in men and women and it should not be exceeded.
- Epoetin alfa therapy should continue until one month after the end of chemotherapy. However, the need to continue Epoetin alfa therapy should be re-evaluated periodically.
- The initial dose for the treatment of anemia should be 150 IU/kg 3 times per week. If after 4 weeks of treatment at the initial dose, the hemoglobin has increased by at least 1 g/dL (0.6 mmol/L) [or the reticulocyte count has increased ≥ 40,000 cells/µL above baseline] the dose should remain unchanged.
- If after 4 weeks of treatment at the initial dose, the hemoglobin has not increased by ≥ 1 g/dL (< 0.6 mmol/L) [and the reticulocyte count

has not increased by ≥ 40,000 cells/µL above baseline], the dose should be increased to 300 IU/kg 3 times per week.

- If after 4 weeks of additional therapy with 300 IU/kg 3 times per week, the hemoglobin has increased ≥ 1 g/dL (≥ 0.6 mmol/L), [or reticulocyte count has increased ≥ 40,000 cells/µL] the dose should be remain unchanged.
- If after 4 weeks of additional therapy with 300 IU/kg three times per week, the hemoglobin has increased < 1 g/dL (≥ 0.6 mmol/L), [and the reticulocyte count has increased < 40,000 cells/µL above baseline], response is unlikely and treatment should be discontinued.
- A rate of rise in hemoglobin or greater than 1 g/dL (0.6 mmol/L) per 2 week or 2 g/dL (1.25 mmol/L) per month or hemoglobin levels of > 12 g/dL (≥ 8.1 mmol/L) should be avoided. If the hemoglobin is rising by more than 1 g/dL (0.6 mmol/L) per 2 week or 2 g/dL (1.25 mmol/L) per month or hemoglobin is approaching 12 g/dL (7.5 mmol/L), reduce the Epoetin alfa dose by about 25-50% depending upon the rate of rise of hemoglobin. If the hemoglobin exceeds 12 g/dL (7.5 mmol/L), withhold therapy until it falls below 12 g/dL (7.5 mmol/L) and then reinitiate Epoetin alfa therapy at a dose 25% below the previous dose.

METHOD OF ADMINISTRATION

- Renal anemia
- Subcutaneous and Intravenous injection
- Renal caused by chemotherapy for tumor
- Subcutaneous injection

CONTRAINDICATIONS

- Patients with uncontrolled severe hypertension.
- Those allergic to the drug or other erythropoietin preparations.
- Those with concurrent infection, who shall use the drug after the infection is under control.
- Patient who develop Pure Red Cell Aplasia (PRCA) following treatment with any erythropoietin should not receive Epoetin alfa or any other erythropoietin (see section Special Warnings and Special Precautions for Use-Pure Red Cell Aplasia)

WARNING AND PRECAUTIONS

a. Warning

This drug might cause increase in the mortality, increase the risks of severe cardiovascular events, thrombus events and strokes in the patients, and stimulate the tumor growth in the patients. (See the Attentions for details)

Chronic Renal Failure:

- In the clinical studies, after administration of Erythropoietin Stimulating Agents (ESAs), when the hemoglobin level was ≥ 13 g/dL, there would be increase in the risks of death, severe cardiovascular events and strokes in the patients.
 - Individualized dosage regimen shall be adopted, so that the patients' hemoglobin level can reach and maintain at 9-12 g/dL.
- Cancer:
- In the clinical studies ESAs shortened the time to tumour progression in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy when administered to target a hemoglobin of greater than 12 g/dL. In the BEST study Epoetin alfa shortened overall survival and increased deaths attributed to disease progression at 4 months in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy when administered to target a hemoglobin of greater than 12 g/dL.
 - Another ESA (darbepoetin alfa) increased the risk of death when administered to target a hemoglobin of 12 g/dL in patients with active malignant disease receiving neither chemotherapy nor radiation therapy. Epoetin alfa is not indicated for this population.
 - To reduce the risks including severe cardiovascular events, minimum dose shall be used to avoid erythrocyte transfusion.
 - ESAs shall be only applicable to anemia caused by myelo-ablative chemotherapy.
 - ESAs shall be inapplicable when anemia symptoms are eliminated in the patients with myelo-ablative therapy.
 - Upon completion of the chemotherapy period, ESAs shall be discontinued.

b. Cautions

Special precautions:

1. As reported in the literature, in the clinical studies in the patients with chronic renal failure, after administration of Erythropoietin Stimulating Agents (ESAs), when the hemoglobin level was ≥ 13 g/dL, there would be increase in the risks of death, severe cardiovascular events and strokes in the patients.

Individualized dosage regimen shall be adopted, so that the patient's hemoglobin level can reach and maintain at 10-12 g/dL. In clinical studies, when ESAs were administered in the patients with chronic renal failure at the hemoglobin level of ≥ 13 g/dL, there would be higher risks of health, severe cardiovascular events and strokes. Patients with chronic renal failure without sufficient response to ESAs treatment would have higher risks of cardiovascular events and death than other patients. In the clinical control studies in the cancer patients, ESAs could increase the risks of death and severe cardiovascular events. Such events included myocardial infarction, stroke, congestive heart failure and vascular access thrombosis in hemodialysis. These risks might be related to the increase in the hemoglobin level by more than 1 g/dL within two weeks.

2. In the clinical studies ESAs shortened the time to tumour progression in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy when administered to target a hemoglobin of greater than 12 g/dL. In the BEST study Epoetin alfa shortened overall survival and increased deaths attributed to disease progression at 4 months in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy when administered to target a hemoglobin of greater than 12 g/dL.

Another ESA (darbepoetin alfa) increased the risk of death when administered to target a hemoglobin of 12 g/dL in patients with active malignant disease receiving neither chemotherapy nor radiation therapy. Epoetin alfa is not indicated for this population.

3. As reported in the literature, patients with Pure Red Cell Aplasia (PRCA) and severe anemia might have erythropoietin neutralizing antibody, with or without other hypoxia, mainly in the patients with chronic renal failure (CRF) subcutaneously treated with ESAs. Additionally, PRCA might also be observed in the patients treated with ESAs during the treatment of Hepatitis C with Interferon and Ribavirin. If a patient loose response to the drug suddenly, associated with severe anemia and reticulocyte count reduction, the reason for invalidity of the drug, including the occurrence of erythropoietin neutralizing antibody, shall be evaluated immediately. If it is suspicious of anemia related to anti-erythropoietin antibody, ESAs shall be permanently discontinued. Recombinant Human Erythropoietin shall be permanently discontinued for the patients with antibody-mediated anemia, because antibody might produce cross reaction, and the patients cannot change to other ESAs.

General precautions:

1. Parenteral administration of biological products shall avoid allergy or other adverse reactions;
2. During the medication, the hematocrit shall be tested regularly (once every week in the initial stage of medication and once every two weeks in the maintenance period) to avoid excessive erythropoiesis (the hematocrit shall be less than 36 vol%), and in case of excessive erythropoiesis, the drug shall be suspended or other proper treatments shall be provided. The hemoglobin shall also be tested regularly (once every 1 or 2 weeks). When the hemoglobin is higher than 120 g/L, it is not suggested to continue the drug, and in case of excessive erythropoiesis, proper measures shall be taken.
3. Aggravation of hematoporphyrin is rarely seen in the patients with CRF undergoing treatment. Patients with hematoporphyrin shall use Recombinant Human Erythropoietin with caution. During the treatment, absolute or functional iron deficiency might occur. When functional iron deficiency, the ferritin level is normal, but the transferrin saturation is reduced, possibly because the iron stored in the body cannot be rapidly mobilized and released to meet the demand for iron when medullary hematopoiesis is accelerated under the erythropoietin stimulation. The transferrin saturation shall be not less than 20%, while the ferritin level shall be not less than 100 ng/mL. Before and during the treatment with the drug, the iron status of the patients shall be evaluated. The evaluation indicators include the transferrin saturation (refers to the ratio of the bonding capacity of serum iron with transferring) and the serum ferritin level. Actually, all the patients finally need iron supplement to increase or maintain the transferrin saturation, so as to meet the requirement for erythropoiesis promoted by the drug. If the drug is used by patients with surgery, sufficient iron shall be supplemented during the entire treatment to support the erythropoiesis and to avoid exhaustion of the stored iron.
4. During the treatment with the drug, elevated blood pressure might be caused, so before the treatment is started, the blood pressure of the patients shall be sufficiently controlled. During the early stage of treatment, when the hematocrit is increased, about 25% of the patients with hemodialysis shall start or strengthen the anti-hypertensive therapy. During the treatment with the drug, the blood pressure of the patients shall be strictly monitored and controlled, and the patients shall be informed of the importance of anti-hypertensive therapy and dietary restriction. If the blood pressure is uncontrollable, the dose shall be reduced or the drug shall be discontinued; otherwise, the hemoglobin will be reduced.

If the hemoglobin is increased by more than 1 g/dL in any 2 weeks, it is suggested to reduce the dose of the drug, because the aggravation of hypertension might be related to the overspeed erythropoiesis. For the patients with CRF undergoing hemodialysis, if evident ischemic heart disease or congestive heart failure is observed clinically, the dose of the drug shall be adjusted carefully, so that the hemoglobin level can reach and maintain at 9-12 g/dL.

5. The safety and efficacy for the patients with history of epileptic seizure or blood disease (e.g. sickle cell anemia, myeloproliferative disorder syndrome or hyper blood coagulation disorder have not been established.
- In view of increased risk of epileptic seizure in the first 90 days of treatment, the blood pressure and premonitory neurological symptom shall be strictly monitored. During this period, the patients shall be avoid driving or operating heavy machinery or other activates with potential risk.
6. During the hemodialysis, the patient treated with the drug shall strengthen the heparin anticoagulation therapy to prevent artificial kidney thrombosis. For the adult patients with CRF associated with ischemic heart disease or congestive heart failure, the patients with the standard hematocrit of 42% (normal hematocrit) would have

higher risk of thrombosis (including vascular access thrombosis) than those with the standard hematocrit of 30%. The patients with cardiovascular disease previously shall be strictly monitored.

7. The patients with myocardial infarction, pulmonary embolism or cerebral infarction, patients with history of drug allergy or patient allergy-prone shall use the drug with caution.
8. Folic acid or Vitamin B12 deficiency will reduce the efficacy of the drug, and serious aluminium redundancy will also affect the efficacy.
9. When the drug is used, sometimes mild elevation of serum potassium will be caused, so the diet shall be adjusted properly, and in case of elevation of serum potassium, the dose shall be adjusted based on the doctor's advice.
10. In case of crack, damage, clouding or precipitation, the pre-filled-sealed syringe cannot be used. After unpacked, the drug shall be used up in one time, and shall not be used repeatedly.

DRUG INTERACTIONS

Evidence of interaction between Epoetin alfa and other drugs has not been observed in clinical trials.

MEDICATION FOR PREGNANT AND BREAST-FEEDING WOMEN

The medication safety for pregnant and breast-feeding women has not been established.

MEDICATION FOR CHILDREN

The medication safety for premature infants, newborns and infants has not been established.

MEDICATION FOR ELDERLY PEOPLE

When the drug is used by elderly patients, the blood pressure and the hematocrit shall be monitored, and the dose and frequency shall be properly adjusted.

SIDE EFFECTS

The drug is well-tolerated with generally slight side effects.

1. General reactions: A few patients might develop headache, low fever or fatigue during the initial stage of medication, and individual patients might develop myalgia or arthralgia. Most of the adverse reactions can be improved after symptomatic treatment without affecting the continued medication, but the above symptoms in very few patients might persist, and in this case, the drug shall be discontinued.
2. Allergic reaction: Very few patients might develop rash, urticaria or other allergic reaction (including anaphylactic shock) after medication. Therefore, if the drug is used for the first time or is reused, it is suggested to use a small dose firstly to determine that there is no abnormal reaction, and then a full dose can be injected, but if there is any abnormality, the drug shall be discontinued immediately and proper treatment shall be provided.
3. Cardio-cerebral vascular system: Elevated blood pressure, deterioration of original hypertension or headache, disturbance of consciousness or spasm due to hypertension encephalopathy, or even cerebral hemorrhage might be cause. Therefore, during the treatment with Erythropoietin injection, the blood pressure change shall be noted and regularly observed, and if necessary, the dose shall be reduced or the drug shall be discontinued, and the dose of anti-hypertensive shall be adjusted.
4. Blood system: Along with the increase in the hematocrit, the blood viscosity may be markedly increased, so thrombosis shall be prevented.
5. Liver: Occasionally, the increase in the GOT or GPT might be observed.
6. Gastrointestinal tract: Sometimes, nausea, vomiting, poor appetite or diarrhea might occur.

OVERDOSAGE

Drug overdose might cause the hematocrit too high, resulting in various fatal cardiovascular system complications. Patients with drug overdose shall be closely observed for occurrence of cardiovascular events and hematological adverse reaction. If clinically needed, blood-letting therapy may be used to control the erythrocytosis. When the drug is used again after the adverse reactions caused by drug overdose are under control, whether the hemoglobin level is increased too fast shall be closely monitored, and if the hemoglobin level is increased by more than 1 g/dL in any 2 weeks, it is suggested to reduce the dose of the drug.

SHELF LIFE

Please use before the expiration date printed on the label or box.

PRESENTATION

Epoetin alfa (Renogen) 2000 IU/1 mL PFS in box contains 2 Prefilled syringes (1 mL)

Reg. No.: DKL2257901243A1

Epoetin alfa (Renogen) 3000 IU/1 mL PFS in box contains 2 Prefilled syringes (1 mL)

Reg. No.: DKL2257901243B1

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

STORE AT TEMPERATURE 2°C - 8°C PROTECT FROM LIGHT

Manufactured by:

PT Etana Biotechnologies Indonesia

Jakarta, Indonesia

etana
Biotech

back

262 mm