

INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN

MIRCERA®

Metoksi polietilen glikol-epoetin beta

Larutan injeksi dalam alat suntik siap pakai (*pre-filled syringe*)

50 µg/0,3 mL, 75 µg/0,3 mL dan 100 µg/0,3 mL

Bacalah seluruh brosur ini dengan saksama sebelum Anda mulai menggunakan obat ini karena brosur ini berisi informasi yang penting bagi Anda.

- Simpan brosur ini. Anda mungkin perlu membacanya kembali.
- Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan pada dokter, apoteker atau perawat Anda.
- Obat ini hanya diresepkan untuk Anda. Jangan memberikannya kepada orang lain. Obat ini mungkin dapat membahayakan mereka, walaupun tanda-tanda penyakit mereka serupa dengan penyakit Anda.
- Jika Anda mengalami efek samping, bicarakanlah dengan dokter, apoteker atau perawat Anda. Hal ini termasuk efek samping yang mungkin terjadi di luar dari apa yang tercantum pada brosur ini. Lihat bagian 4.

Apa yang terdapat dalam brosur ini

1. Apa itu MIRCERA® dan kegunaannya
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan MIRCERA®
3. Cara pemberian MIRCERA®
4. Efek samping yang mungkin terjadi
5. Cara penyimpanan MIRCERA®
6. Isi dalam kemasan dan informasi lainnya
7. Petunjuk penggunaan MIRCERA®

1. Apa itu MIRCERA® dan kegunaannya

Obat ini diresepkan untuk Anda karena Anda memiliki anemia yang disebabkan oleh penyakit ginjal kronik baik Anda menjalani dialisis maupun tidak dan berkaitan dengan gejala-gejala yang khas, seperti kelelahan, kelemahan dan napas pendek (sulit bernapas). Hal ini artinya Anda memiliki terlalu sedikit sel darah merah dan kadar hemoglobin Anda terlalu rendah (jaringan tubuh Anda mungkin tidak mendapatkan cukup oksigen).

MIRCERA® diindikasikan hanya untuk terapi anemia simtomatis yang disebabkan oleh penyakit ginjal kronik. Penggunaannya terbatas untuk pasien dewasa (usia 18 tahun atau lebih).

MIRCERA® merupakan obat yang diproduksi oleh teknologi gen. Seperti hormon alami eritropoietin, MIRCERA® meningkatkan jumlah sel darah merah dan kadar hemoglobin dalam darah Anda.

2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum Anda menggunakan MIRCERA®

Jangan menggunakan MIRCERA®

- jika Anda alergi terhadap metoksi polietilen glikol-epoetin beta atau terhadap salah satu dari bahan-bahan yang terkandung dalam obat ini (dicantumkan pada bagian 6)
- jika Anda memiliki tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol

Peringatan dan perhatian

Keamanan dan efikasi terapi MIRCERA® untuk indikasi-indikasi lain, termasuk anemia pada pasien kanker, belum ditetapkan.

Sebelum terapi dengan MIRCERA®

- Kondisi yang disebut dengan *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA, berhentinya atau berkurangnya produksi sel darah merah) yang disebabkan oleh antibodi anti-eritropoietin dijumpai pada beberapa pasien yang diterapi dengan obat stimulan eritropoiesis/*erythropoiesis stimulating agent* (ESA), termasuk MIRCERA®.
- Jika dokter Anda menduga atau yakin bahwa Anda memiliki antibodi-antibodi tersebut dalam darah Anda, Anda tidak boleh diterapi dengan MIRCERA®.
- Jika Anda adalah pasien dengan hepatitis C dan Anda mendapatkan interferon dan ribavirin, Anda harus mendiskusikan hal tersebut dengan dokter Anda karena kombinasi ESA dengan interferon dan ribavirin pada kasus-kasus yang langka menyebabkan kehilangan efek dan munculnya PRCA, anemia yang berat. ESA tidak disetujui untuk penatalaksanaan anemia yang berhubungan dengan hepatitis C.
- Jika Anda adalah pasien dengan penyakit ginjal kronik dan anemia yang diterapi dengan ESA dan Anda juga merupakan pasien kanker, Anda harus mengetahui bahwa ESA mungkin memiliki dampak negatif terhadap kondisi Anda. Anda harus mendiskusikan pilihan terapi anemia dengan dokter Anda.
- Tidak diketahui apakah MIRCERA® mempunyai efek berbeda pada pasien dengan hemoglobinopati (kelainan yang berhubungan dengan hemoglobin abnormal), perdarahan di masa lalu atau masa kini, kejang atau dengan jumlah trombosit darah tinggi. Jika Anda memiliki salah satu dari kondisi-kondisi tersebut, dokter Anda akan mendiskusikannya dengan Anda dan akan mengobati Anda dengan hati-hati.
- Orang sehat tidak boleh menggunakan MIRCERA®. Menggunakannya dapat menyebabkan kadar hemoglobin yang terlalu tinggi dan menyebabkan masalah pada jantung atau pembuluh darah yang mungkin mengancam jiwa.

Selama terapi dengan MIRCERA®

- Jika Anda adalah pasien gagal ginjal kronik, dan terutama jika Anda tidak berespons baik terhadap MIRCERA®, dokter Anda akan memeriksa dosis MIRCERA® Anda karena dengan menaikkan dosis MIRCERA® Anda berulang kali ketika Anda tidak berespons terhadap terapi dapat meningkatkan risiko munculnya masalah pada jantung atau pembuluh darah dan dapat meningkatkan risiko infark miokard, stroke dan kematian.
- Dokter Anda dapat memulai terapi dengan MIRCERA® jika kadar hemoglobin Anda adalah 10 g/dL (6,21 mmol/L) atau kurang. Setelah terapi dimulai, dokter Anda akan mencoba untuk mempertahankan kadar hemoglobin Anda antara 10 dan 12 g/dL (7,45 mmol/L).
- Dokter Anda akan memeriksa jumlah zat besi dalam darah Anda sebelum dan selama terapi dengan MIRCERA®. Jika kadar besi terlalu rendah, dokter Anda dapat memberikan tambahan suplemen zat besi.
- Dokter Anda akan memeriksa tekanan darah Anda sebelum dan selama terapi dengan MIRCERA®. Jika tekanan darah Anda tinggi dan tidak terkontrol, baik dengan obat-obat yang sesuai atau diet khusus, dokter Anda akan menghentikan terapi MIRCERA® Anda atau mengurangi dosisnya.
- Dokter Anda akan memeriksa bahwa kadar hemoglobin Anda tidak melebihi kadar tertentu, karena hemoglobin tinggi dapat menimbulkan risiko munculnya masalah jantung atau pembuluh darah dan dapat meningkatkan risiko trombosis, termasuk emboli pulmonal, infark miokard, stroke dan kematian.
- Hubungi dokter Anda jika Anda merasa lelah, lemah atau napas pendek, karena ini dapat berarti terapi MIRCERA® Anda tidak efektif. Dokter Anda akan memastikan Anda tidak memiliki

penyebab lain dari anemia dan dapat melakukan pemeriksaan darah di laboratorium atau memeriksa sumsum tulang Anda. Jika Anda telah mengalami PRCA, terapi MIRCERA® Anda akan dihentikan. Anda tidak akan mendapatkan ESA lain lagi dan dokter Anda akan mengobati Anda untuk kondisi ini.

Anak dan remaja

Terapi dengan MIRCERA® tidak direkomendasikan untuk anak-anak dan remaja, karena belum dilakukan penelitian pada kelompok pasien tersebut

Berhati-hatilah dengan produk lain yang menstimulasi produksi sel darah merah: MIRCERA® merupakan salah satu dari kelompok produk yang menstimulasi produksi sel darah merah seperti yang dilakukan oleh protein eritropoietin manusia. Tenaga kesehatan Anda akan selalu mencatat dengan pasti produk apa yang Anda gunakan.

Reaksi kulit serius termasuk Sindrom Stevens-Johnson/*Stevens-Johnson syndrome* (SJS) dan nekrosis epidermal toksik/*toxic epidermal necrolysis* (TEN) pernah dilaporkan sehubungan dengan terapi epoetin. SJS/TEN awalnya dapat muncul sebagai bercak merah berbentuk seperti target atau bercak bulat seringnya dengan bruntus-bruntus pada bagian tengah di badan. Ulkus mulut, tenggorok, hidung, genital dan mata (mata merah dan bengkak) juga dapat terjadi. Ruam kulit serius tersebut sering didahului oleh demam dan/atau gejala mirip flu. Ruam dapat berkembang menjadi pengelupasan kulit yang meluas dan komplikasi yang mengancam jiwa.

Jika Anda mengalami ruam serius atau gejala-gejala kulit lainnya, berhentilah menggunakan MIRCERA® dan hubungi dokter Anda atau segeralah mencari pertolongan medis.

Obat-obatan lain dan MIRCERA®

Beri tahu dokter atau apoteker Anda jika Anda sedang menggunakan, baru-baru ini menggunakan atau mungkin akan menggunakan obat-obat lain. Belum ada penelitian interaksi yang telah dilakukan. Tidak ada bukti bahwa MIRCERA® berinteraksi dengan obat-obat lain.

MIRCERA® dengan makanan dan minuman

Makanan dan minuman tidak memengaruhi MIRCERA®.

Kehamilan, menyusui, dan kesuburan

Tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda untuk nasihat sebelum menggunakan obat apa pun.

MIRCERA® belum diteliti pada wanita hamil atau menyusui.

Beri tahu dokter Anda jika Anda hamil, menduga bahwa Anda hamil atau berniat untuk hamil. Dokter Anda akan mempertimbangkan terapi terbaik untuk Anda selama kehamilan.

Beri tahu dokter Anda jika Anda sedang menyusui atau bermaksud untuk menyusui. Dokter Anda akan memberikan nasihat apakah Anda sebaiknya menghentikan atau melanjutkan pemberian ASI dan menghentikan atau melanjutkan terapi Anda.

Belum ada bukti bahwa MIRCERA® menyebabkan gangguan fertilitas pada hewan. Potensi risiko pada manusia tidak diketahui.

Berkendara dan mengoperasikan mesin

MIRCERA® tidak memengaruhi kemampuan Anda untuk berkendara dan mengoperasikan mesin.

Informasi penting tentang beberapa kandungan MIRCERA®

Obat ini mengandung kurang dari 1 mmol natrium (23 mg) per mL, yaitu secara esensi adalah ‘bebas natrium’.

3. Cara menggunakan MIRCERA®

Selalu gunakan obat ini sebagaimana diinstruksikan oleh dokter Anda. Periksalah dengan dokter atau apoteker Anda jika Anda merasa tidak yakin.

Dokter Anda akan menggunakan dosis efektif terendah untuk mengendalikan gejala-gejala anemia Anda.

Jika Anda tidak berespons adekuat terhadap MIRCERA®, dokter Anda akan memeriksa dosis Anda dan memberi tahu jika Anda perlu mengubah dosis MIRCERA®.

Terapi dengan MIRCERA® harus dimulai di bawah pengawasan tenaga kesehatan. Injeksi selanjutnya dapat diberikan oleh tenaga kesehatan atau, setelah Anda dilatih, Anda dapat menyuntikkan MIRCERA® sendiri (lihat instruksi pada bagian akhir brosur ini).

MIRCERA® dapat disuntikkan di bawah kulit di abdomen, lengan atau paha atau ke dalam vena. Dokter Anda akan memutuskan mana yang paling baik untuk Anda.

Dokter Anda akan melakukan pemeriksaan darah rutin untuk memantau bagaimana anemia Anda berespons terhadap terapi dengan mengukur kadar hemoglobin Anda.

Jika Anda saat ini tidak diterapi dengan ESA

Rekomendasi dosis awal untuk MIRCERA® adalah 1,2 µg/kg berat badan, diberikan di bawah kulit satu kali per bulan sebagai injeksi tunggal. Alternatif lain, dokter Anda mungkin memutuskan untuk memberikan dosis awal MIRCERA® sebesar 0,6 µg/kg berat badan. Dosis diberikan satu kali setiap dua minggu sebagai injeksi tunggal di bawah kulit atau ke dalam vena. Bila anemia Anda telah terkoreksi, dokter Anda dapat mengubah dosis Anda menjadi diberikan satu kali per bulan.

Dokter Anda mungkin menaikkan atau menurunkan dosis Anda atau sementara menghentikan terapi Anda untuk menyesuaikan kadar hemoglobin yang sesuai untuk Anda. Perubahan dosis tidak akan dibuat lebih sering dari satu kali per bulan.

Jika Anda saat ini dalam terapi dengan ESA lain

Dokter Anda dapat menggantikan obat Anda yang sekarang dengan MIRCERA®. Dokter Anda akan memutuskan untuk mengobati Anda dengan MIRCERA® yang diberikan sebagai injeksi tunggal satu kali per bulan. Dokter Anda akan menghitung dosis awal MIRCERA® Anda berdasarkan dosis terakhir obat Anda sebelumnya. Dosis MIRCERA® pertama akan diberikan di hari yang semula direncanakan untuk penyuntikan obat Anda sebelumnya.

Dokter Anda dapat menaikkan atau menurunkan dosis Anda atau sementara menghentikan terapi Anda untuk menyesuaikan hemoglobin Anda ke kadar yang sesuai untuk Anda. Perubahan dosis tidak akan dibuat lebih sering dari satu kali per sebulan.

Jika Anda menggunakan MIRCERA® lebih banyak dari yang seharusnya

Harap hubungi dokter atau apoteker Anda jika Anda menggunakan MIRCERA® dengan dosis yang lebih besar karena mungkin perlu dilakukan beberapa pemeriksaan darah dan menghentikan sementara terapi Anda.

Jika Anda lupa menggunakan MIRCERA®

Jika Anda lupa satu dosis MIRCERA®, berikan dosis yang terlupa sesegera mungkin setelah Anda teringat dan bicarakan dengan dokter Anda tentang kapan waktu pemberian dosis-dosis selanjutnya.

Jika Anda berhenti menggunakan MIRCERA®

Terapi dengan MIRCERA® biasanya jangka panjang. Namun, dapat dihentikan berdasarkan nasihat dari dokter Anda kapan pun.

Jika Anda memiliki pertanyaan tambahan tentang penggunaan obat ini, tanyakan kepada dokter atau apoteker Anda.

4. Efek samping yang mungkin terjadi

Seperti obat-obat lainnya, obat ini dapat menyebabkan efek samping, meskipun tidak semua orang mengalaminya.

Berikut ini adalah frekuensi dari efek samping yang mungkin terjadi:

Efek samping yang umum (dapat terjadi hingga 1 dari 10 pasien) adalah hipertensi (tekanan darah tinggi).

Efek samping yang tidak umum (dapat terjadi hingga 1 dari 100 pasien) adalah:

- sakit kepala.
- trombosis jalur vaskular (bekuan darah pada jalur dialisis Anda).

Efek samping yang jarang (dapat terjadi hingga 1 dari 1000 pasien) adalah:

- ensefalopati hipertensi (tekanan darah sangat tinggi yang dapat menyebabkan sakit kepala, terutama sakit kepala mendadak, menusuk-nusuk, sakit kepala seperti migrain, kebingungan, gangguan wicara, fit atau kejang). Jika Anda mengalami gejala-gejala tersebut, harap hubungi dokter Anda segera untuk mendapatkan pengobatan.
- ruam (makulopapular yang serius/reaksi kulit merah yang dapat mencakup jerawat atau bercak-bercak).
- rasa panas/*hot flush*.
- hipersensitivitas (reaksi alergi yang dapat menyebabkan mengi yang tidak biasa atau kesulitan bernapas; pembengkakan lidah, wajah atau tenggorok, atau pembengkakan di sekitar tempat suntikan, atau membuat Anda pusing, pingsan atau menyebabkan Anda kolaps). Jika Anda mengalami gejala-gejala tersebut, harap hubungi dokter Anda segera untuk mendapatkan pengobatan.

Selama uji klinis, pasien-pasien mengalami sedikit penurunan jumlah trombosit. Terdapat laporan spontan tentang jumlah trombosit di bawah rentang normal (trombositopenia).

Reaksi hipersensitivitas, termasuk kasus reaksi anafilaksis dan ruam kulit serius termasuk Sindrom Stevens-Johnson/*Stevens-Johnson syndrome* (SJS) dan nekrosis epidermal toksik/*toxic epidermal necrolysis* telah dilaporkan berhubungan dengan terapi epoetin. Ini dapat muncul sebagai makula eritema berbentuk target atau bercak bulat dan sering dengan bruntus-bruntus pada bagian tengah di badan, pengelupasan kulit, ulkus di mulut, tenggorok, hidung, genital dan mata dan dapat didahului oleh demam dan gejala mirip flu. Hentikanlah penggunaan MIRCERA® jika Anda mengalami gejala-gejala tersebut dan hubungi dokter Anda atau secepatnya mencari pertolongan medis, lihat juga bagian 2.

Seperti ESA lainnya, kasus trombosis, termasuk emboli pulmonal, telah dilaporkan pasca pemasaran, frekuensi tidak diketahui.

Kondisi yang disebut sebagai *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA, berhentinya atau berkurangnya produksi sel darah merah) yang disebabkan oleh antibodi anti-eritropoietin dijumpai pada beberapa pasien yang diterapi dengan ESA, termasuk MIRCERA®.

Pelaporan efek samping

Apabila Anda mengalami efek samping apapun, beri tahu dokter, apoteker atau perawat Anda. Hal ini termasuk efek samping lainnya yang tidak tercantum dalam brosur ini. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu menyediakan informasi keamanan lebih lanjut mengenai obat ini.

Anda juga dapat melaporkan efek samping secara langsung melalui:

PT Roche Indonesia – Local Safety Unit

Email: indonesia.safety@roche.com

5. Cara penyimpanan MIRCERA®

Jauhkan obat ini dari penglihatan dan jangkauan anak-anak.

Jangan gunakan obat ini setelah melewati tanggal kedaluwarsa yang tertera pada label dan karton alat suntik siap pakai (EXP). Tanggal kedaluwarsa mengacu pada hari terakhir pada bulan tersebut.

Simpan dalam lemari es (2°C–8°C). Jangan dibekukan.

Simpan alat suntik siap pakai dalam kemasan luar untuk melindunginya dari cahaya.

Anda dapat memindahkan MIRCERA® alat suntik siap pakai dari lemari es dan menyimpannya pada suhu ruangan di bawah 30°C untuk satu periode selama satu bulan. Selama periode ini ketika Anda telah menyimpan MIRCERA® pada suhu ruangan di bawah 30°C, Anda tidak dapat meletakkan MIRCERA® kembali di dalam lemari es sebelum digunakan. Sekali Anda memindahkan obat Anda dari dalam lemari es Anda harus menggunakannya dalam periode satu bulan tersebut.

Hanya larutan yang jernih, tidak berwarna hingga sedikit kekuningan dan bebas dari partikel kasat mata yang dapat disuntikkan.

Jangan membuang obat apa pun di air limbah atau sampah rumah tangga.

Tanyakan kepada apoteker Anda bagaimana cara membuang obat yang tidak Anda gunakan lagi. Upaya ini akan membantu melindungi lingkungan.

6. Isi dalam kemasan dan informasi lainnya

Apa yang terkandung di dalam MIRCERA®

- Zat aktif adalah metoksi polietilen glikol-epoetin beta.
Satu alat suntik siap pakai mengandung:
50, 75 atau 100 µg dalam 0,3 mL.
- Bahan-bahan lainnya adalah **natrium** dihidrogen fosfat monohidrat, **natrium** sulfat, manitol, metionin, poloxamer 188 dan air untuk injeksi.

Seperti apakah MIRCERA® dan isinya dalam kemasannya

MIRCERA® adalah larutan untuk injeksi dalam alat suntik siap pakai.

Larutan jernih, tidak berwarna hingga sedikit kekuningan dan bebas dari partikel kasat mata.

MIRCERA® dalam bentuk alat suntik siap pakai dengan penghenti berupa piston/*laminated plunger stopper* dan penutup dengan satu jarum 27G1/2. Tiap alat suntik siap pakai mengandung 0,3 mL. Setiap dus berisi 1 alat suntik siap pakai.

Kemasan

Dus, 1 alat suntik siap pakai @ 50 µg/0,3 mL
Dus, 1 alat suntik siap pakai @ 75 µg/0,3 mL
Dus, 1 alat suntik siap pakai @ 100 µg/0,3 mL

No. Registrasi: DKI2152600643A1
No. Registrasi: DKI2152600643B1
No. Registrasi: DKI2152600643C1

Obat: Jauhkan dari jangkauan dan pandangan anak-anak
Harus dengan resep dokter

Diproduksi oleh:

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Swiss

Untuk:

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Swiss

Dirilis oleh:

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Jerman

Diimpor oleh:

PT Menarini Indria Laboratories, Bekasi, Indonesia

Didistribusikan oleh:

PT Roche Indonesia, Jakarta, Indonesia

7. Petunjuk penggunaan MIRCERA®

Petunjuk Penggunaan MIRCERA® Alat suntik siap pakai

Apa yang perlu Anda ketahui agar dapat menggunakan MIRCERA® dalam alat suntik siap pakai dengan aman?

Penting untuk membaca, mengerti, dan mengikuti instruksi ini sehingga Anda atau orang yang merawat Anda dapat menggunakan alat suntik MIRCERA® dengan benar. Instruksi-instruksi ini tidak dapat menggantikan pelatihan dari tenaga kesehatan Anda. Tenaga kesehatan Anda harus menunjukkan kepada Anda cara mempersiapkan dan menyuntik dengan benar sebelum Anda menggunakan alat suntik MIRCERA® secara mandiri untuk pertama kalinya. Tanyakan kepada tenaga kesehatan Anda semua pertanyaan yang mungkin Anda miliki.

Jangan mencoba melakukan penyuntikan hingga Anda yakin bahwa Anda telah mengerti cara menggunakan alat suntik MIRCERA®.

Mohon baca pula informasi produk untuk pasien yang menyertai alat suntik MIRCERA® untuk informasi paling penting yang perlu Anda ketahui mengenai obat ini. Penting bagi Anda untuk tetap berada di dalam perawatan tenaga kesehatan ketika Anda menggunakan MIRCERA®.

Selalu ikuti semua petunjuk dalam Petunjuk Penggunaan ini karena hal ini mungkin berbeda dari pengalaman Anda. Petunjuk ini akan membantu dalam pencegahan perawatan atau risiko yang salah seperti cedera tertusuk jarum atau pengaktifan awal alat pengaman jarum, atau masalah yang berkaitan dengan pemasangan jarum.

Informasi penting:

- Hanya gunakan MIRCERA® alat suntik siap pakai ketika Anda telah diresepkan obat ini.
- Bacalah kemasan dan pastikan Anda mempunyai dosis yang diresepkan oleh tenaga kesehatan Anda.
- **Jangan** gunakan MIRCERA® apabila alat suntik, jarum suntik, kemasan dus atau wadah plastik berisikan alat suntik dan jarum suntik terlihat rusak.
- Jarum suntik mudah rapuh, tangani dengan hati - hati
- **Jangan** menyentuh pelindung aktivasi (lihat Gambar A) karena dapat merusak alat suntik dan menjadi tidak dapat digunakan lagi.
- **Jangan** gunakan alat suntik jika isinya keruh, tidak bening atau mengandung partikel.
- **Jangan** pernah mencoba membongkar alat suntik sekalipun.
- **Jangan** pernah menarik atau memegang alat suntik dengan memegang piston.
- **Jangan** melepaskan pelindung jarum hingga Anda siap untuk melakukan penyuntikan.
- **Jangan** menelan obat dalam alat suntik.
- **Jangan** menyuntik menembus pakaian.
- **Jangan** pernah menggunakan ulang atau mensterilkan ulang alat suntik atau jarum suntik.
- Jauhkan alat suntik, jarum suntik dan perlengkapannya dari jangkauan anak – anak.

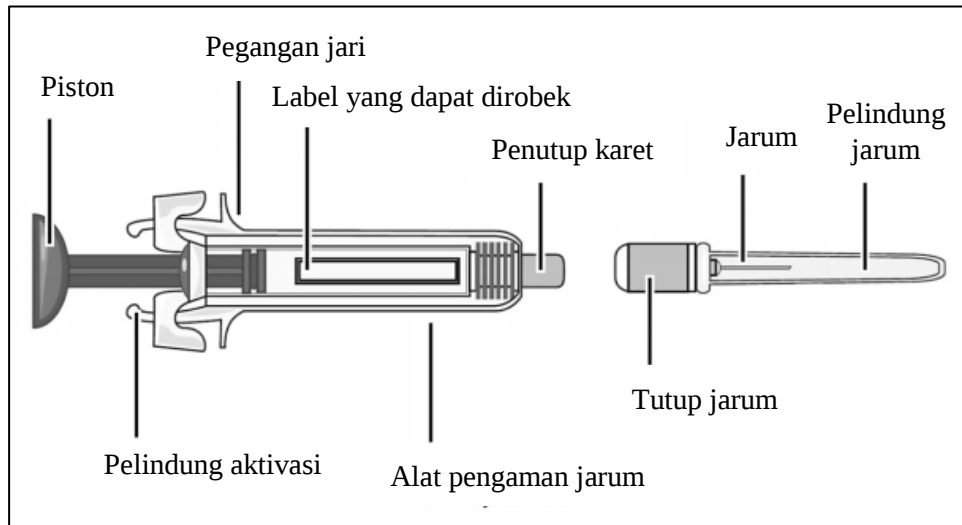
Penyimpanan

Simpan alat suntik, jarum suntik MIRCERA® dan wadah tahan tusukan/wadah benda tajam di luar jangkauan anak-anak.

Simpan alat suntik siap pakai dan jarum suntik di dalam kemasannya hingga siap untuk digunakan. Selalu simpan alat suntik dan jarum suntik dalam lemari es pada suhu 2 - 8°C. **Jangan** biarkan obat membeku dan lindungi obat dan jarum suntik dari cahaya. Jaga alat suntik dan jarum suntik agar tetap kering.

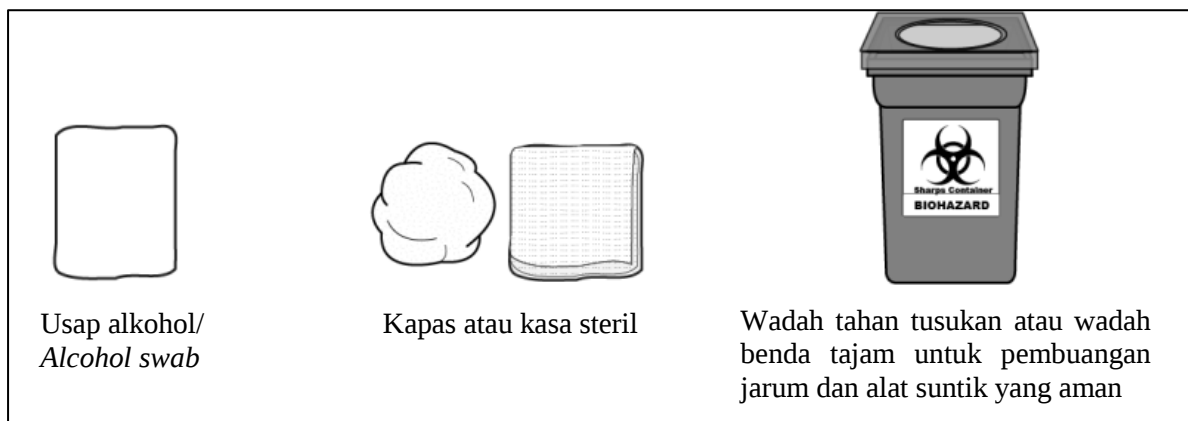
Material yang termasuk dalam kemasan (Gambar A):

- MIRCERA® alat suntik siap pakai
- Jarum suntik yang terpisah



Gambar A

Material yang tidak termasuk di dalam kemasan (Gambar B):

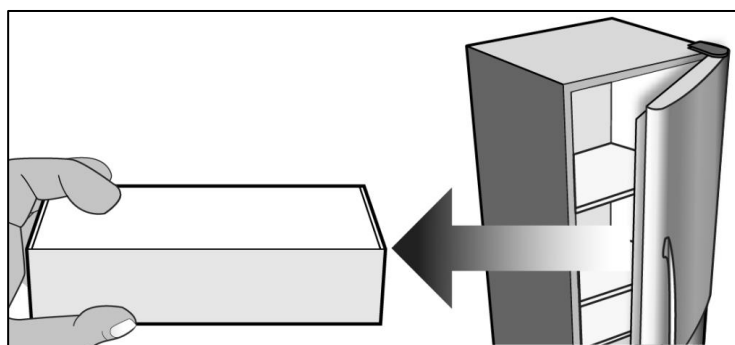


Gambar B

Kumpulkan semua perlengkapan yang akan Anda butuhkan untuk menyuntik di permukaan datar yang bersih dengan pencahayaan yang baik, seperti meja.

Cara Penyuntikan

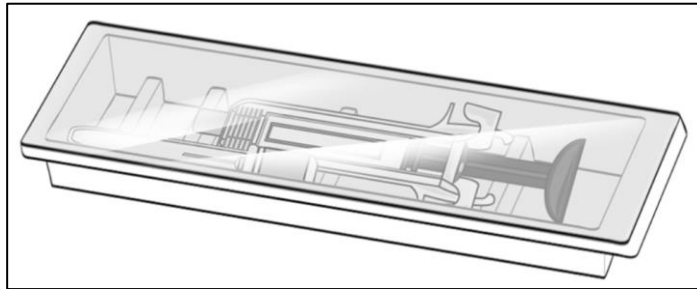
Langkah 1: Biarkan alat suntik menyesuaikan terhadap suhu ruangan



Gambar C

Keluarkan dengan hati-hati kotak berisi alat suntik MIRCERA® dari lemari es. Simpan alat suntik dan jarum suntik dalam kotak untuk melindunginya dari cahaya dan biarkan mencapai suhu ruangan setidaknya selama 30 menit (Gambar C).

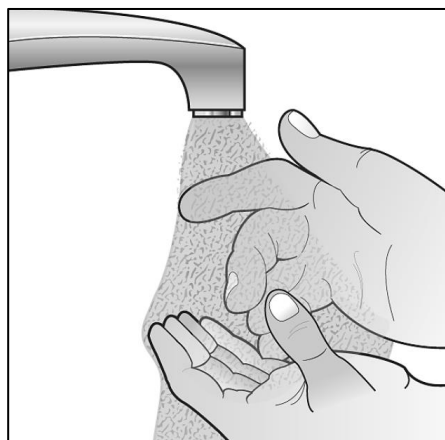
- Tidak membiarkan obat untuk menyesuaikan dengan suhu ruangan dapat menyebabkan injeksi yang tidak nyaman, dan mungkin akan sulit untuk menekan piston.
- **Jangan** menghangatkan alat suntik dengan cara lain.



Gambar D

Keluarkan wadah plastik alat suntik MIRCERA® dari kotak tanpa melepaskan lapisan pelindung (Gambar D).

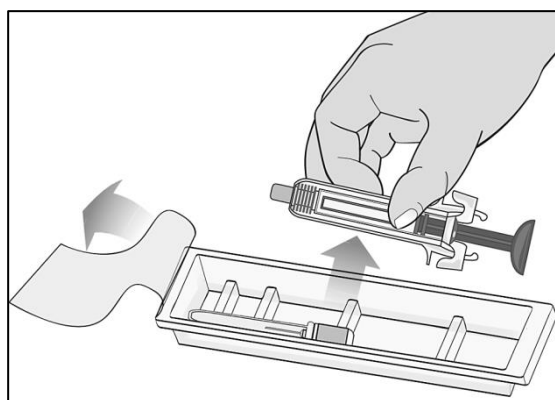
Langkah 2: Bersihkan tangan Anda



Gambar E

Disinfeksi tangan Anda dengan baik dengan sabun dan air hangat atau pembersih tangan/*hand sanitizer* (Gambar E).

Langkah 3: Buka kemasan dan periksa alat suntik siap pakai

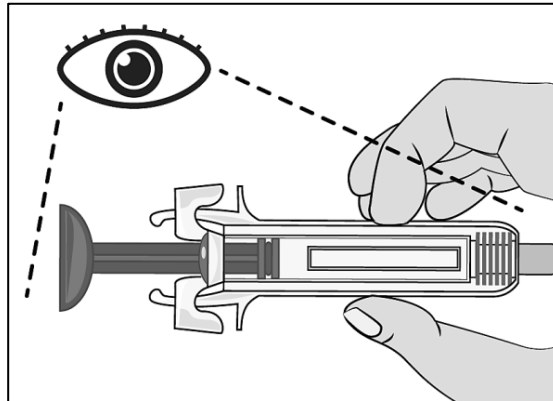


Gambar F

Bukalah lapisan pelindung dari wadah plastik dan keluarkan jarum dalam kemasan dan alat suntik, pegang

alat suntik pada bagian tengah badan alat suntik tanpa menyentuh pelindung aktivasi (Gambar F).

Hanya pegang alat suntik pada badannya, karena kontak dengan pelindung aktivasi dapat menyebabkan alat pengaman terbuka lebih awal.



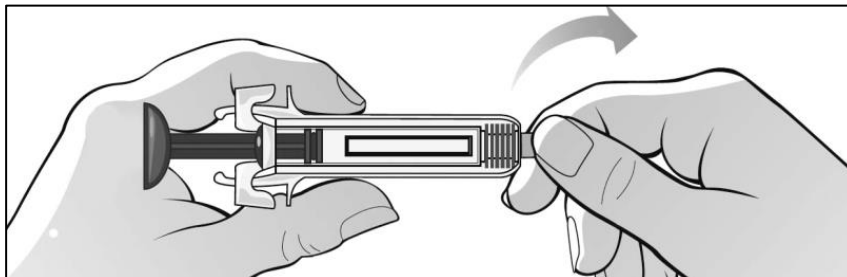
Gambar G

Periksa alat suntik dan periksa tanggal kedaluwarsa pada alat suntik dan kotak. Hal ini penting untuk memastikan bahwa alat suntik dan obat aman untuk digunakan (Gambar G).

JANGAN gunakan alat suntik bila:

- Anda tidak sengaja menjatuhkan alat suntik.
- Salah satu bagian alat suntik tampak rusak.
- Isi tampak keruh, tidak bening atau mengandung partikel.
- Jika warnanya berubah, selain tidak berwarna hingga sampai agak kekuningan
- Sudah melewati tanggal kedaluwarsa.

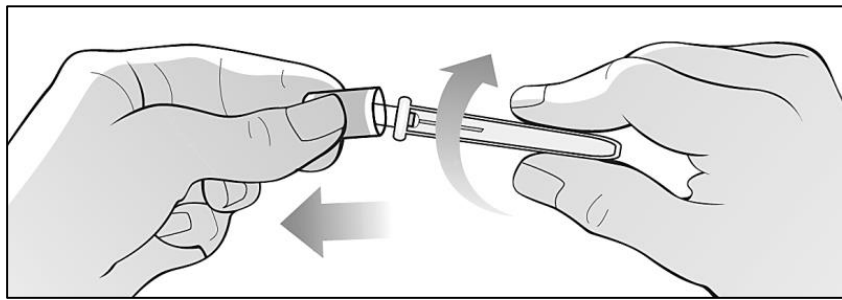
Langkah 4: Pasang jarum pada alat suntik



Gambar H

Pegang alat suntik pada bagian tengah badan, pegang penutup karet dengan kuat dan lepaskan penutup karet dari alat suntik (bengkokkan dan tarik) (Gambar H).

- Segera buang penutup karet dalam wadah benda tajam/tahan tusukan.
- **Jangan** menyentuh pelindung aktivasi dari alat pengaman.
- **Jangan** mendorong piston.
- **Jangan** menarik piston.



Gambar I

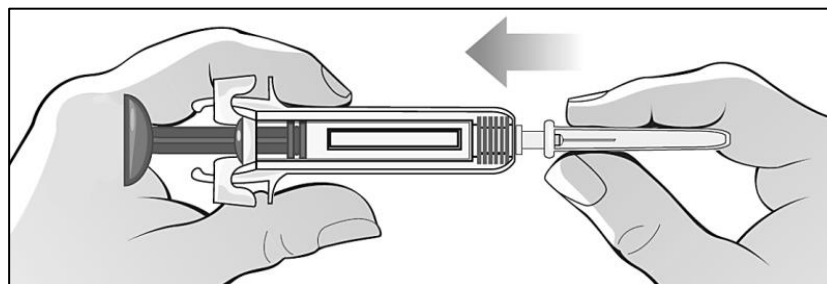
Pegang kemasan jarum dengan kuat menggunakan kedua tangan dan periksa kemasan jarum suntik dari kerusakan. Bukalah segel jarum, dengan gerakan memutar dan lepaskan tutup jarum (Gambar I).

Segera buang tutup jarum dalam wadah benda tajam/tahan tusukan.

Jangan melepaskan perisai jarum yang melindungi jarum.

Jangan gunakan jarum apabila:

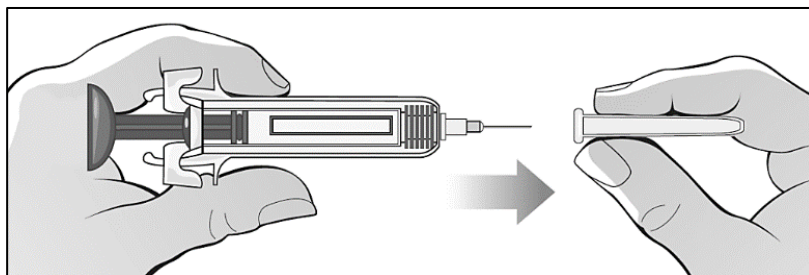
- Anda secara tidak sengaja menjatuhkan jarum suntik
- Terdapat bagian dari jarum suntik yang rusak



Gambar J

Pasang jarum pada alat suntik dengan mendorongnya lurus dengan kuat pada alat suntik dan dengan memutar atau memutarnya sedikit (Gambar J).

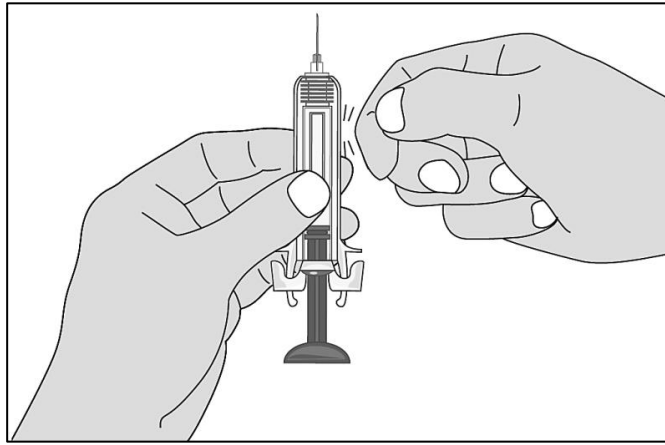
Langkah 5: Lepaskan pelindung jarum dan bersiap untuk penyuntikan



Gambar K

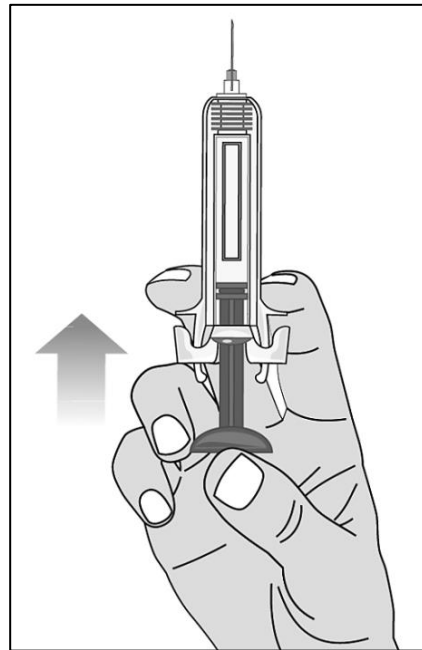
Peganglah alat suntik dengan kuat menggunakan satu tangan pada bagian tengah badan alat dan tarik lurus perisai jarum dengan tangan yang lain. Buanglah pelindung jarum dalam wadah anti tusukan atau wadah benda tajam (Gambar K).

- **Jangan** menyentuh jarum atau membiarkannya menyentuh permukaan apapun karena jarum dapat terkontaminasi dan dapat menyebabkan cedera dan nyeri jika tersentuh.
- Anda mungkin melihat setetes cairan pada ujung jarum. Hal ini normal.
- **Jangan** pernah memasang kembali pelindung jarum setelah dilepaskan.



Gambar L

Untuk mengeluarkan gelembung udara dari alat suntik, pegang alat suntik dengan jarum mengarah ke atas. Ketuk alat suntik dengan lembut untuk membawa gelembung ke atas (Gambar L dan M).



Gambar M

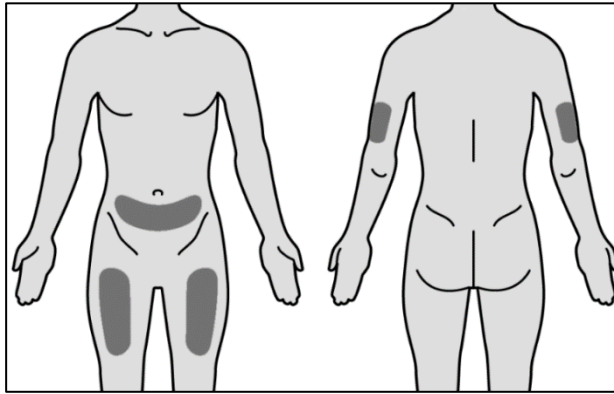
Dorong piston perlahan untuk mengeluarkan semua udara, seperti yang ditunjukkan tenaga kesehatan kepada Anda (Gambar M).

Langkah 6: Melakukan injeksi

Terdapat dua cara berbeda (rute) untuk menyuntikkan MIRCERA® ke dalam tubuh Anda. Ikuti rekomendasi dari tenaga kesehatan Anda tentang bagaimana Anda sebaiknya menyuntikkan MIRCERA®.

RUTE SUBKUTAN:

Jika Anda dianjurkan untuk menyuntikkan MIRCERA® di bawah kulit Anda, harap berikan dosis Anda sebagaimana dijelaskan di bawah ini.



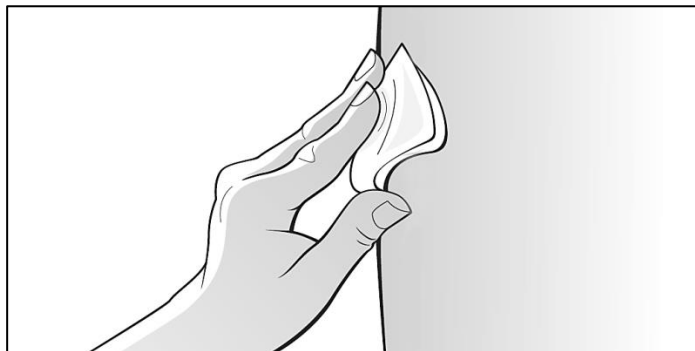
Gambar N

Pilihlah salah satu dari lokasi injeksi yang direkomendasikan seperti yang ditunjukkan. Anda dapat menyuntikkan MIRCERA® pada lengan atas, paha atau perut, kecuali di sekitar pusar (umbilikus) (Gambar N).

Bagian belakang lengan atas bukanlah tempat yang direkomendasikan untuk melakukan injeksi sendiri. Gunakan lokasi injeksi ini hanya jika Anda menyuntikkan orang lain.

Ketika memilih lokasi penyuntikan:

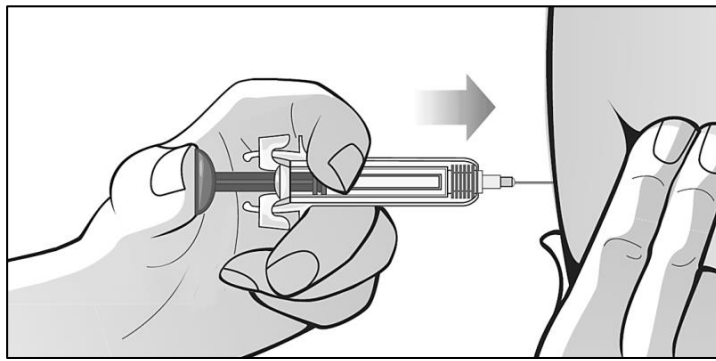
- Anda harus menyuntik di lokasi yang berbeda setiap kali Anda melakukan penyuntikan, setidaknya berjarak tiga sentimeter dari area tempat Anda melakukan injeksi sebelumnya.
- **Jangan** menyuntik pada area yang dapat teriritasi oleh ikat pinggang.
- **Jangan** menyuntik ke dalam tahi lalat, parut, memar, atau area di mana kulit nyeri, merah, keras atau tidak utuh.



Gambar O

Bersihkan area injeksi yang dipilih menggunakan kasa alkohol untuk mengurangi risiko infeksi; ikuti instruksi kasa alkohol dengan saksama (Gambar O).

- Biarkan kulit mengering selama sekitar 10 detik.
- Pastikan agar tidak menyentuh area yang telah dibersihkan sebelum injeksi dan **jangan** mengipasi atau meniupi area yang sudah bersih.
- **Segera buang kapas alkohol**



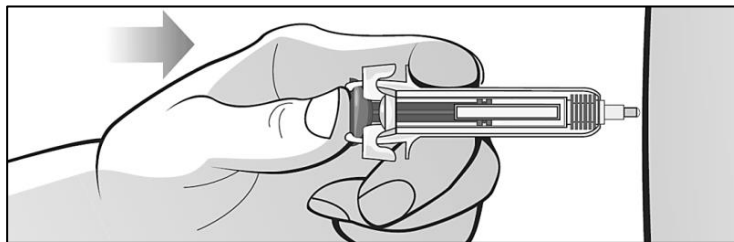
Gambar P

Posisikan postur tubuh dengan nyaman sebelum menyuntikkan MIRCERA®.

Agar jarum dapat dimasukkan ke bawah kulit dengan benar, gunakan tangan Anda yang bebas untuk mencubit lipatan kulit yang longgar pada area injeksi yang bersih. Mencubit kulit adalah penting untuk memastikan bahwa Anda memberikan injeksi di bawah kulit (ke dalam jaringan lemak) tetapi tidak lebih dalam (ke dalam otot). Injeksi ke dalam otot dapat menyebabkan injeksi yang tidak nyaman (Gambar P).

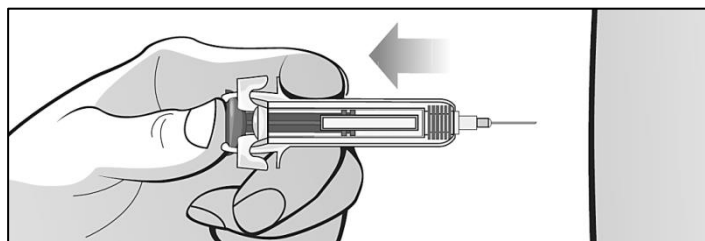
Masukkan jarum seluruhnya secara hati-hati ke dalam kulit pada sudut 90° dengan gerakan cepat, “seperti melempar anak panah”. Kemudian jaga jarum pada posisi penyuntikan dan lepaskan cubitan pada kulit secara perlahan.

Jangan gerakkan jarum saat sedang dimasukkan ke dalam kulit.



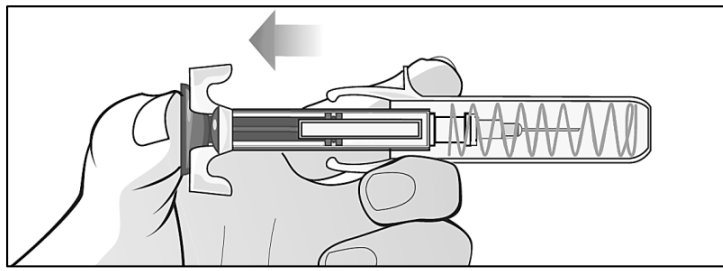
Gambar Q

Ketika jarum sudah masuk sepenuhnya ke dalam kulit, perlahan dorong piston dengan ibu jari sambil memegang alat suntik dengan jari telunjuk dan jari tengah sampai semua obat telah disuntikkan. Piston harus ditekan sepenuhnya dan Anda akan mendengar bunyi klik yang menandakan pengaktifan pelindung jarum (Gambar Q).



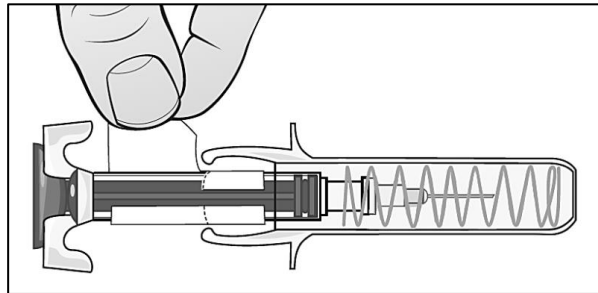
Gambar R

Jangan melepaskan piston sebelum selesai menyuntik atau sebelum piston telah didorong seluruhnya. Keluarkan jarum dari dalam kulit **TANPA** melepaskan piston (Gambar R).



Gambar S

Lepaskan piston, sehingga pelindung jarum dapat melindungi jarum (Gambar S).



Gambar T

Sekarang, label dapat dilepaskan, jika diperlukan (Gambar T).

Setelah penyuntikan:

- Letakkan kapas atau kasa steril di atas area injeksi dan tekan selama beberapa detik.
Buang kapas atau kasa steril segera setelah digunakan.
- **Jangan** menggosok lokasi injeksi dengan tangan atau kain kotor.
- Jika diperlukan, Anda dapat menutup lokasi injeksi dengan plester kecil.

Pembuangan alat suntik **dengan jarum suntik yang telah digunakan:**

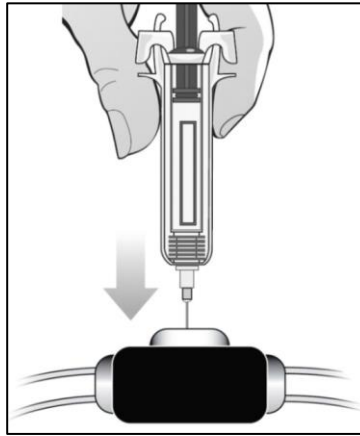
- Buang alat suntik bekas **kedalam wadah benda tajam/anti tusukan.**
- **Buang wadah benda tajam/anti tusukan.**
- **Jangan** mencoba untuk memasang kembali pelindung jarum pada jarum.
- **Jangan** buang alat suntik bekas **dengan jarum suntik** dalam sampah rumah tangga. Buanglah **pada wadah benda tajam/anti tusukan** sebagaimana diinstruksikan oleh tenaga kesehatan atau apoteker Anda **dan/atau sesuai dengan kebijakan institusi kesehatan.**
- **Jangan** pernah menggunakan ulang atau mensterilkan ulang alat suntik dan jarum suntik.

RUTE INTRAVENA:

Jika tenaga kesehatan Anda telah merekomendasikan penyuntikan MIRCERA® ke dalam vena, Anda harus mengikuti prosedur yang diuraikan di bawah ini.

Setelah menyiapkan alat suntik seperti yang diuraikan pada langkah 1 hingga 5:

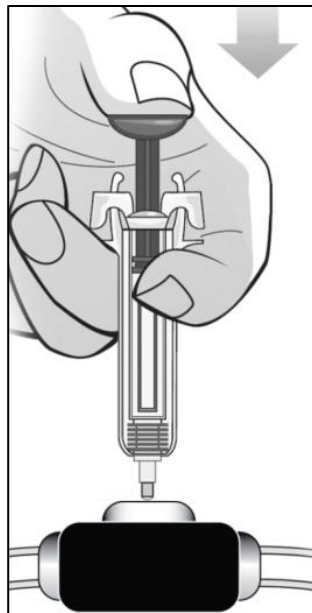
Bersihkan porta vena tabung hemodialisis dengan usap alkohol seperti yang diinstruksikan oleh tenaga kesehatan Anda. **Buang segera usap alcohol setelah digunakan.**



Gambar U

Masukkan jarum alat suntik ke dalam porta vena yang telah dibersihkan (Gambar U).

Jangan sentuh lokasi injeksi porta vena.



Gambar V

Dorong piston dengan ibu jari sambil memegang alat suntik dengan jari telunjuk dan jari tengah sampai semua obat telah disuntikkan (Gambar V). Keluarkan alat suntik siap pakai dari porta vena **TANPA** melepaskan piston.

Lepaskan piston, sehingga pelindung jarum dapat melindungi jarum.

Sekarang, label dapat dilepaskan, jika diperlukan (Gambar T).

Langkah 7: Membuang alat suntik dengan jarum suntik bekas pakai.

- Buang alat suntik bekas ke dalam wadah benda tajam/anti tusukan.
- Buang wadah benda tajam/anti tusukan.
- **Jangan** mencoba untuk memasang kembali pelindung pada jarum.
- **Jangan** buang alat suntik bekas dengan jarum suntik dalam sampah rumah tangga. Buanglah pada wadah benda tajam/anti tusukan sebagaimana diinstruksikan oleh tenaga kesehatan atau apoteker Anda dan/atau sesuai dengan kebijakan institusi kesehatan.
- **Jangan** pernah menggunakan ulang atau mensterilkan ulang alat suntik dan jarum suntik.

(This PIL draft has been reviewed and approved for submission by Safira Rizky Fidiana on 16-Dec-2024)

MIRCERA®

INN: Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

Pre-filled syringe

1. DESCRIPTION

1.1 Therapeutic/Pharmacologic Class of Drug

MIRCERA is the first molecule of a new class of Continuous Erythropoietin Receptor Activators called methoxy polyethylene glycol-epoetin beta.

ATC Code: B03XA03.

1.2 Type of Dosage Form

Solution for injection supplied as a sterile, ready to use liquid in:

- Single dose pre-filled syringes.

1.3 Route of Administration

Subcutaneous or intravenous.

1.4 Sterile/Radioactive Statement

Not applicable.

1.5 Qualitative and Quantitative Composition

Single dose pre-filled syringes: containing 50 µg, 75 µg, 100 µg methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in 0.3 mL.

The active substance, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, is a covalent conjugate of a protein produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovarian cells and a linear methoxy-polyethylene glycol (PEG). This results in an approximate molecular weight of 60 kDa. The dosage strength in µg indicates the quantity of the protein moiety of the methoxy polyethylene glycol-epoetin beta molecule without consideration of the glycosylation.

The solution is clear and colourless to slightly yellowish.

Excipients: Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium sulphate, Mannitol, Methionine, Poloxamer 188, Water for injection.

2. CLINICAL PARTICULARS

2.1 Therapeutic Indication(s)

MIRCERA is indicated for the treatment of anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) including patients on dialysis and patients not on dialysis.

2.2 Dosage and Administration

Standard dosage

Treatment of symptomatic anaemia in adult chronic kidney disease patients

Treatment with MIRCERA has to be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of patients with renal impairment.

Anaemia symptoms and sequela may vary with age, gender, and overall burden of disease; a physician's evaluation of the individual patient's clinical course and condition is necessary. MIRCERA should be administered either subcutaneously or intravenously in order to increase hemoglobin to reach a target Hb level of 10-12 g/dl. Subcutaneous use is preferable in patients who are not receiving hemodialysis to avoid puncture of peripheral veins. MIRCERA can be injected subcutaneously in the abdomen, arm or thigh. All three injection sites are equally suitable.

Due to intra-patients variability, occasional individual hemoglobin values for a patients above and below the desired hemoglobin level may be observed. Hemoglobin variability should be addressed through dose management, with consideration for the hemoglobin target range of 10 g/dl (6.21 mmol/l) to 12 g/dl (7.45 mmol/l). A sustained hemoglobin level of greater than 12 g/dl (7.45 mmol/l) should be avoided; guidance for appropriate dose adjustment for when hemoglobin values exceeding 12 g/dl (7.45 mmol/l) are observed are described below.

A rise in hemoglobin of greater than 2 g/dl (1.24 mmol/l) over a four-week period should be avoided. If it occurs, appropriate dose adjustment should be made as provide.

Patients should be monitored closely to ensure that the lowest approved dose of MIRCERA is used to provide adequate control of the symptoms of anaemia.

It is recommended that hemoglobin is monitored every two weeks until stabilized, and periodically thereafter.

As recommended in current guidelines, the rate of increase in hemoglobin and the target hemoglobin should be determined for each patient individually. In CKD patients, the aim of treatment is to reach a target hemoglobin level of 10-12 g/dl. Patients should be monitored closely to ensure that the lowest effective dose of MIRCERA is used to provide adequate control of the symptoms of anaemia.

Patients currently not treated with an erythropoiesis stimulating agent (ESA):

The recommended starting dose is 1.2 microgram/kg body weight, administered once every month as a single subcutaneous injection. Alternatively, a starting dose of 0.6 microgram/kg body weight may be administered once every two weeks as a single intravenous or subcutaneous injection.

The dose may be increased by approximately 25% of the previous dose if the rate of rise in hemoglobin is less than 1.0 g/dl (0.621 mmol/l) over a month. Further increases of approximately 25% may be made at monthly intervals until the individual target hemoglobin level is obtained.

If the rate of rise in hemoglobin is greater than 2 g/dl (1.24 mmol/l) in one month or the hemoglobin level is increasing and approaching 12 g/dl (7.45 mmol/l), the dose is to be reduced by approximately 25%.

If the hemoglobin level continues to increase, therapy should be interrupted until the hemoglobin level begins to decrease, at which point therapy should be restarted at a dose approximately 25% below the previously administered dose. After dose interruption a hemoglobin decrease of approximately 0.35 g/dl per week is expected. Dose adjustments should not be made more frequently than once a month.

If the target range of hemoglobin concentration is reached for the individual patient, MIRCERA may be administered once monthly using the dose equal to twice the previous once every two weeks dose.

Patients currently treated with an ESA:

Patients currently treated with an ESA can be converted to MIRCERA administered once a month as a single intravenous or subcutaneous injection. The starting dose of MIRCERA is based on the calculated previous weekly dose of darbepoetin alfa or epoetin at the time of substitution as described in Table 1. The first injection should start at the next scheduled dose of the previously administered darbepoetin alfa or epoetin.

Table 1: MIRCERA starting dose

Previous weekly epoetin intravenous or subcutaneous dose (IU/week)	Previous weekly darbepoetin alfa intravenous or subcutaneous dose (microgram/week)	Monthly MIRCERA intravenous or subcutaneous dose (microgram/once monthly)
< 8000	< 40	120
8000-16000	40-80	200
> 16000	> 80	360

If a dose adjustment is required to maintain the target hemoglobin concentration above 10 g/dl, the monthly dose may be increased by approximately 25%.

If the rate of rise in hemoglobin is greater than 2 g/dl (1.24 mmol/l) over a month or if the hemoglobin level is increasing and approaching 12 g/dl (7.45 mmol/l), the dose is to be reduced by approximately 25%.

If the hemoglobin level continues to increase, therapy should be interrupted until the hemoglobin level begins to decrease, at which point therapy should be restarted at a dose approximately 25% below the previously administered dose. After dose interruption a hemoglobin decrease of approximately 0.35 g/dl per week is expected. Dose adjustments should not be made more frequently than once a month.

Since the treatment experience is limited in patients on peritoneal dialysis, regular Hb monitoring and strict adherence to dose adjustment guidance is recommended in these patients.

Treatment interruption

Treatment with MIRCERA is normally long-term. However, it can be interrupted at any time, if necessary.

Missed dose

If one dose of MIRCERA is missed, the missed dose should be administered as soon as possible and administration of MIRCERA is to be restarted at the prescribed dosing frequency.

2.2.1 Special Dosage Instructions

Pediatric use

No dose recommendations can be made for use in patients aged less than 18 years due to the limited data on safety and efficacy.

Geriatric use

In clinical studies 24% of patients treated with MIRCERA were age 65 to 74 years, while 20% were age 75 years and over. No dose adjustment is required in patients aged 65 years or older.

Hepatic impaired patients

The safety and efficacy of MIRCERA therapy have not been established in patients with severe liver disease. Therefore, caution should be used in these patients.

2.3 Contraindications

MIRCERA is contraindicated in patients with:

- Uncontrolled hypertension.
- Known hypersensitivity to the active substance or any of the excipients.

2.4 Warnings and Precautions

2.4.1 General

Supplementary iron therapy: In order to ensure effective erythropoiesis, iron status should be evaluated for all patients prior to and during treatment and supplementary iron therapy may be necessary and conducted in accordance with treatment guidelines.

Lack of effect: Failure to respond to MIRCERA therapy should prompt for a search for causative factors. Deficiencies of iron, folic acid or vitamin B₁₂ reduce the effectiveness of ESAs and should therefore be corrected. Intercurrent infections, inflammatory or traumatic episodes, occult blood loss, hemolysis, severe aluminium toxicity, underlying hematologic diseases, or bone marrow fibrosis may also compromise the erythropoietic response. A reticulocyte count should be considered as part of the evaluation. If all the conditions mentioned are excluded and the patient has a sudden drop of hemoglobin associated with reticulocytopenia and anti-erythropoietin antibodies, examination of the bone marrow for the diagnosis of Pure Red Cell Aplasia (PRCA) should be considered. In case PRCA is diagnosed, therapy with MIRCERA must be discontinued and patients should not be switched to another ESA.

PRCA: PRCA caused by anti-erythropoietin antibodies has been reported in association with ESAs including MIRCERA. These antibodies have been shown to cross-react with all ESAs and patients suspected or confirmed to have antibodies to erythropoietin should not be switched to MIRCERA.

Hemoglobin concentration: In patients with chronic kidney disease, maintenance hemoglobin concentration should not exceed the upper limit of the target hemoglobin concentration recommended in Posology and Method of Administration. In clinical trials, an increase risk of death and serious cardiovascular events was observed when erythropoiesis stimulating agents (ESAs) were administered to target a hemoglobin of greater than 12 g/dl (7.5 mmol/l). Controlled clinical trials have not shown significant benefits attributable to the administration of epoetins when hemoglobin concentration is increased beyond the level necessary to control symptoms of anaemia and to avoid blood transfusion.

Blood pressure monitoring: As with other ESAs, blood pressure may rise during treatment of anaemia with MIRCERA. Blood pressure should be adequately controlled before, at initiation of and during treatment with MIRCERA. If high blood pressure is difficult to control by drug treatment or dietary measures, the dose of MIRCERA must be reduced or withheld (see section 2.2 *Dosage and Administration*).

Effect on tumor growth: MIRCERA, like other ESAs, is a growth factor that primarily stimulates red blood cell production. Erythropoietin receptors may be expressed on the surface of a variety of tumor cells. As with all growth factors, there is a concern that ESAs could stimulate the growth of any type of malignancy. Controlled clinical studies in which epoetins were administered to patients with various cancers including head and neck cancers, and breast cancer, have shown an unexplained excess mortality. MIRCERA is not approved for the treatment of anaemia in patients with cancer.

The safety and efficacy of MIRCERA therapy has not been established in patients with **hemoglobinopathies**, seizures, bleeding or a recent history of bleeding requiring transfusions or with platelet levels greater than $500 \times 10^9/L$. Therefore, caution should be used in these patients.

Excipients: This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

2.4.2 Drug Abuse and Dependence

Misuse by non-**anemic** persons may lead to an excessive increase in **Hb**. This may be associated with life-threatening complications of the cardiovascular system.

2.4.3 Ability to Drive and Use Machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, no effects are expected based on the mechanism of action and the known safety profile of MIRCERA.

2.4.4 Laboratory Tests

No data to report.

2.4.5 Interactions with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

No interaction studies have been performed. The clinical results do not indicate any interaction of MIRCERA with other medicinal products. The effect of other drugs on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of MIRCERA was explored using a population analysis approach. There was no indication of an effect of concomitant medications on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of MIRCERA.

2.5 Use in Special Populations

2.5.1 Pregnancy

There are no adequate data on the use of MIRCERA in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing MIRCERA to pregnant women.

2.5.2 Labor and Delivery

No data to report.

2.5.3 Nursing Mothers

It is unknown whether methoxy polyethylene glycol-epoetin beta is excreted in human breast milk. One animal study has shown excretion of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in maternal milk. A decision on whether to continue or discontinue breast-feeding or to continue or discontinue therapy with MIRCERA should be made taking into account the benefit of breastfeeding to the child and the benefit of MIRCERA therapy to the woman.

2.5.4 Pediatric Use

No dose recommendations can be made for use in patients aged less than 18 years due to the limited data on safety and efficacy.

2.5.5 Geriatric Use

Of the 1789 MIRCERA-treated CKD patients in Phase II and Phase III clinical studies of MIRCERA, 24% were age 65 to 74 years, while 20% were age 75 years and over. Based on population analyses, no adjustment of the starting dose is required in patients aged 65 years or older (see section 2.2.1 *Special Dosage Instructions*).

2.5.6 Renal Impairment

No data to report.

2.5.7 Hepatic Impairment

See sections 2.2.1 *Special Dosage Instructions* and 3.2.5 *Pharmacokinetics in Special Populations*.

2.6 Undesirable Effects

2.6.1 Clinical Trials

The safety database for MIRCERA from controlled clinical trials comprised 3042 CKD patients where 1939 were treated with MIRCERA and 1103 with an ESA.

Based on the results of 1939 patients, approximately 6% of patients treated with MIRCERA are expected to experience adverse drug reactions (ADRs). The most frequent reported adverse reaction was hypertension (common).

The following descriptors are used to describe the frequency of ADRs attributed to treatment with MIRCERA in controlled clinical trials: Common ($\geq 1/100$ and $< 1/10$), Uncommon ($\geq 1/1000$ and $< 1/100$) and Rare ($\geq 1/10000$ and $< 1/1000$).

Table 2: Adverse drug reactions attributed to the treatment with MIRCERA in controlled clinical trials in CKD patients

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Vascular disorders	Common	Hypertension
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon	Vascular access site thrombosis
Nervous system disorders	Uncommon	Headache
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity
Nervous system disorders	Rare	Hypertensive encephalopathy
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	Rash (maculopapular, serious)
Vascular disorders	Rare	Hot flush

All other events attributed to MIRCERA were reported with rare frequency and the majority were mild to moderate severity. These events were consistent with comorbidities known in the population.

2.6.1.1 Laboratory Abnormalities

During treatment with MIRCERA, a slight decrease in platelet counts, remaining within the normal range, was observed in clinical studies.

A platelet count below $100 \times 10^9/L$ was observed in 7.5% of patients treated with MIRCERA and 4.4% of patients treated with other ESAs.

2.6.2 Postmarketing

Neutralizing anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia (AEAB-PRCA) associated with MIRCERA therapy has been reported during postmarketing experience (see also section 2.4.1 *General, Warnings and Precautions*).

Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis has been reported.

2.6.3 Laboratory Abnormalities

See section 2.6.2 *Postmarketing*.

2.7 Overdose

The therapeutic range of MIRCERA is wide and individual response to therapy must be considered when MIRCERA treatment is initiated. Overdose can result in manifestations of an exaggerated pharmacodynamic effect, e.g. excessive erythropoiesis. In case of excessive hemoglobin levels, MIRCERA should be temporarily withheld (see section 2.2 *Dosage and Administration*). If clinically indicated, phlebotomy may be performed.

3. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND EFFECTS

3.1 Pharmacodynamic Properties

MIRCERA is a chemically synthesized continuous erythropoietin receptor activator. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta differs from erythropoietin through integration of an amide bond between either the N-terminal amino group or the ϵ -amino group of lysine, predominantly Lys⁵² and Lys⁴⁵ and methoxy polyethylene glycol butanoic acid. This results in a molecular weight of approximately 60000 daltons for methoxy polyethylene glycol-epoetin beta with the PEG-moiety having an approximate molecular weight of 30000 daltons.

In contrast with erythropoietin, MIRCERA shows a different activity at the receptor level characterized by a slower association to and faster dissociation from the receptor, a reduced specific activity *in vitro* with an increased activity *in vivo*, as well as an increased half-life. These differential pharmacological properties are relevant in order to achieve a once-monthly dosing regimen with MIRCERA in patients.

3.1.1 Mechanism of Action

MIRCERA stimulates erythropoiesis by interaction with the erythropoietin receptor on progenitor cells in the bone marrow. As primary growth factor for erythroid development, the natural hormone erythropoietin is produced in the kidney and released into the bloodstream in response to hypoxia. In responding to hypoxia, the natural hormone erythropoietin interacts with erythroid progenitor cells to increase red cell production.

3.1.2 Clinical/Efficacy Studies

Adult patients

Data from correction studies show that Hb response rates in the MIRCERA group at the end of the correction period were high (93.3% and 97.5% in the studies in patients on dialysis and not on dialysis, respectively) and comparable to comparators (91.3% and 96.3%, respectively). The median time to response was 43 days in the MIRCERA arm and 29 days in the compactor arm with increases of **hemoglobin** within the first 6 weeks of 0.2 g/dl /week and 0.3 g/dl /week, respectively.

Four randomized controlled studies were performed in dialysis patients currently treated with darbepoetin alfa or epoetin. Patients were randomized to stay on their current treatment or to be converted to MIRCERA in order to achieve stable **hemoglobin** levels. At the evaluation period (week 29 to 36), the mean and median level of **hemoglobin** in patients treated with MIRCERA was virtually identical to the baseline **hemoglobin** level.

3.2 Pharmacokinetic Properties

In patients, the pharmacokinetic and the pharmacologic properties allow monthly administration of MIRCERA due to the long elimination half-life. The elimination half-life after IV administration of MIRCERA is 15 to 20 times longer compared to recombinant human erythropoietin.

The pharmacokinetics of MIRCERA were studied in healthy volunteers and in anaemic patients with CKD including patients on dialysis and not on dialysis.

In CKD patients, clearance and volume of distribution of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta were not dose dependent.

In CKD patients, the pharmacokinetics of MIRCERA were studied after the first dose and after administrations on week 9 and on week 19 or 21. Multiple dosing had no effect on clearance, volume of distribution and bioavailability of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. After administration every 4 weeks in CKD patients, there was no meaningful accumulation of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, as demonstrated by a ratio of accumulation of 1.03. After administration every 2 weeks, the ratio of accumulation was 1.12.

A comparison of serum concentrations of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta measured before and after **hemodialysis** in 41 CKD patients showed that **hemodialysis** has no effect on the pharmacokinetics of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta.

An analysis in 126 CKD patients showed no pharmacokinetic difference between patients on dialysis and patients not on dialysis.

The results of a study in 42 healthy volunteers indicated that the site of subcutaneous injection (abdomen, arm or thigh) has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics, pharmacodynamics or local tolerability of MIRCERA. Based on these results, all three sites are considered suitable for subcutaneous injection with MIRCERA.

3.2.1 Absorption

Absorption after subcutaneous administration

Following SC administration to CKD patients, the maximum serum concentrations of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta were observed 72 hours (median value) after administration in dialysis patients and 95 hours after administration in patients not on dialysis.

The absolute bioavailability of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta after SC administration was 62% and 54%, in dialysis patients and patients not on dialysis, respectively.

3.2.2 Distribution

A study in 400 CKD patients showed that the volume of distribution of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta is approximately 5 L.

3.2.3 Metabolism

No data to report.

3.2.4 Elimination

Following IV administration to CKD patients the $t_{1/2}$ for methoxy polyethylene glycol-epoetin beta was 134 hours [or 5.6 days], and the total systemic clearance was 0.494 mL/h per kg. Following SC administration the observed terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) was 139 hours in dialysis patients and 142 hours in patients not on dialysis.

3.2.5 Pharmacokinetics in Special Populations

Other special populations

Population pharmacokinetics analyses evaluated the potential effects of demographic characteristics on the pharmacokinetics of MIRCERA. Results of these analyses showed that no adjustments of the starting dose are necessary for age (> 18 years), gender, or race. The population pharmacokinetic analysis also showed no pharmacokinetic differences between patients on dialysis and patients not on dialysis.

3.3 Preclinical Safety

Nonclinical data show no special hazard for humans based on conventional studies of cardiovascular safety pharmacology, repeat dose toxicity and reproductive toxicity.

3.3.1 Carcinogenicity

The carcinogenic potential of MIRCERA has not been evaluated in long-term animal studies. MIRCERA did not induce a proliferative response in non-hematological tumor cell lines *in vitro*. In a six-month rat toxicity study no tumorigenic or unexpected mitogenic responses were observed in non-hematological tissues. In addition, using a panel of human tissues, the *in vitro* binding of MIRCERA was only observed in target cells (bone marrow progenitor cells).

3.3.2 Mutagenicity

No data to report.

3.3.3 Impairment of Fertility

When MIRCERA was administered subcutaneously to male and female rats prior to and during mating, reproductive performance, fertility, and sperm assessment parameters were not affected.

3.3.4 Teratogenicity

Studies in animals have not shown any harmful effect of MIRCERA on pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development. There was however a class-related reversible reduction in fetal weight and a decrease in postnatal body-weight gain of offspring at the doses causing exaggerated pharmacodynamic effects in mothers. Physical, cognitive, or sexual developments in the offspring of mothers receiving MIRCERA during gestation and lactation were not affected. When MIRCERA was administered subcutaneously to male and female rats prior to and during mating, reproductive performance, fertility, and sperm assessment parameters were not affected.

3.3.5 Other

No data to report.

4. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

4.1 Storage

This medicine should not be used after the expiry date (EXP) shown on the pack.

Store in the refrigerator at 2°C to 8°C.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Do not freeze.

The patient may remove the product from refrigeration for storage at room temperature (not above 30°C) for one single period of 1 month. Once removed from the refrigerator the product must be used within this period.

Nature and contents of container

Pre-filled syringe (type I glass) with laminated plunger stopper (bromobutyl rubber material) and tip cap (bromobutyl rubber material) with needle 27G1/2. Each pre-filled syringe contains 0.3 mL solution for injection and comes in a pack size of 1.

4.2 Special Instructions for Use, Handling and Disposal

The pre-filled syringe is ready for use. The sterile pre-filled syringe does not contain any preservative and is to be used for a single injection only. Only one dose should be administered per syringe.

MIRCERA should not be mixed with other products.

MIRCERA is a sterile but unpreserved product.

Only solutions which are clear, **colorless** to slightly yellowish and free of visible particles must be injected.

Do not shake.

Allow the product to reach room temperature before injecting.

Disposal of unused/expired medicines

The release of pharmaceuticals in the environment should be minimized. Medicines should not be disposed of via wastewater and disposal through household waste should be avoided. Use established “collection systems”, if available in your location.

Packs

Box, 1 PFS @ 50 µg/0.3 mL

Box, 1 PFS @ 75 µg/0.3 mL

Box, 1 PFS @ 100 µg/0.3 mL

Reg. No.: DK12152600643A1

Reg. No.: DK12152600643B1

Reg. No.: DK12152600643C1

Medicine: keep out of reach and sight of children

On medical prescription only

Harus dengan resep dokter

Made for F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland
by F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Switzerland

Released by:
Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany

Imported by:
PT Menarini Indria Laboratories
Bekasi, Indonesia

Distributed by:
PT Roche Indonesia
Jakarta, Indonesia

(This PI draft has been reviewed and approved for submission by Safira Rizky Fidiana on 16-Dec-2024)