
Recormon[®]

Epoetin beta

1. DESCRIPTION

1.1 THERAPEUTIC/PHARMACOLOGIC CLASS OF DRUG

Antianemic agent.

ATC code: B03XA.

1.2 TYPE OF DOSAGE FORM

Solution for injection (pre-filled syringes).

1.3 ROUTE OF ADMINISTRATION

Intravenous (i.v.) or subcutaneous (s.c.) injection.

1.4 STERILE/RADIOACTIVE STATEMENT

Sterile product.

1.5 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: epoetin beta (recombinant human erythropoietin: produced by recombinant DNA technology in CHO cell line).

Recormon is provided as solution for injection in pre-filled syringes.

The product is a colourless, clear to slightly opalescent solution.

Solution for injection in pre-filled syringe:

2000 IU = 16.6 micrograms epoetin beta with 0.3 mL solution for injection

5000 IU = 41.5 micrograms epoetin beta with 0.3 mL solution for injection

10000 IU = 83 micrograms epoetin beta with 0.6 mL solution for injection

List of excipients: urea, sodium chloride, polysorbate 20, sodium dihydrogen phosphate (2H₂O), disodium hydrogen phosphate (12H₂O), calcium chloride (2H₂O), glycine, L-leucine, L-isoleucine, L-threonine, L-glutamic acid, L-phenylalanine.

Recormon contains phenylalanine (up to 0.3 mg per pre-filled syringe) (see section 2.4.1 Warnings and Precautions, General).

2. CLINICAL PARTICULARS

2.1 THERAPEUTIC INDICATIONS

Recormon is indicated for:

- Treatment of anaemia associated with chronic renal failure (renal anaemia) in patients on dialysis.
- Treatment of symptomatic renal anaemia in patients not yet undergoing dialysis.
- Prevention of anaemia of prematurity in infants with a birth weight of 750 g to 1,500 g and a gestational age of less than 34 weeks.
- Prevention and treatment of anaemia in adult patients with solid tumours and treated with platinum-based chemotherapy prone to induce anaemia (cisplatin: 75 mg/m²/cycle; carboplatin: 350 mg/m²/cycle).
- Treatment of anaemia in adult patients with multiple myeloma (MM), low grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or chronic lymphocytic leukemia (CLL), who have a relative erythropoietin deficiency and are receiving anti-tumour therapy. Deficiency is defined as an inappropriately low serum erythropoietin relation to the degree of anaemia. Treatment should be started at haemoglobin value of ≥ 10 g/dL to ≤ 12 g/dL. If haemoglobin increases by more than 2 g/dL (≥ 1.24 mmol/L) within 4 weeks, the dose should be halved. If haemoglobin value reaches 12 g/dL, treatment should be discontinued.
- Increasing the yield of autologous blood from patients with in a predonation programme: Its use in this indication must be balanced against the reported increased risk of thromboembolic events. Treatment should only be given to patients with moderate anaemia (Hb 10 to 13 g/dL [6.2 to 8.1 mmol/L] or PCV 30% to 39%, no iron deficiency) if blood conserving procedures are not available or insufficient when the scheduled major elective surgery requires a large volume of blood (4 or more units of blood for females; 5 or more units for males).

2.2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Therapy with Recormon should be initiated by physicians experienced in the above mentioned indications. As anaphylactoid reactions were observed in isolated cases, it is recommended that the first dose be administered under medical supervision.

The Recormon pre-filled syringe is ready for use. Only solutions which are clear or slightly opalescent, colourless and practically free of visible particles may be injected. Under no circumstances should more than one dose be administered per syringe; the medicinal product is for single use only (see section 4.2 *Special Instructions for Use, Handling and Disposal*).

Recormon in pre-filled syringe is a sterile but unpreserved product.

Treatment of patients with anaemia due to chronic kidney disease

The solution can be administered subcutaneously or intravenously. In case of intravenous administration, the solution should be injected over approx. 2 minutes, e.g. in haemodialysis patients via the arteriovenous fistula at the end of dialysis.

For non-haemodialysed patients, subcutaneous administration should always be preferred in order to avoid puncture of peripheral veins.

In CKD patients, the aim of treatment is to reach a target Hb level of 10-12 g/dL. An Hb level of 12 g/dL should not be exceeded. If the rise in haemoglobin is greater than 2 g/dL (1.3 mmol/L) in 4 weeks, an appropriate dose reduction should be considered.

In the presence of hypertension or existing cardiovascular, cerebrovascular or peripheral vascular diseases, the weekly increase in Hb and the target Hb should be determined individually taking into account the clinical picture.

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

Treatment with Recormon is divided into two stages.

1. Correction phase

- Subcutaneous administration:

The initial dosage is 3 x 20 IU/kg body weight per week. The dosage may be increased every 4 weeks by 3 x 20 IU/kg per week if the increase of Hb is not adequate (< 0.25 g/dL per week). The weekly dose can also be divided into daily doses.

- Intravenous administration:

The initial dosage is 3 x 40 IU/kg body weight per week. The dosage may be raised after 4 weeks to 80 IU/kg – three times per week – and by further increments of 20 IU/kg if needed, three times per week, at monthly intervals.

For both routes of administration, the maximum dose should not exceed 720 IU/kg body weight per week.

2. Maintenance phase

To maintain a target Hb value of approximately 10-12 g/dL, the dosage is initially reduced to half of the previously administered amount. Subsequently, the dose is adjusted at intervals of one or two weeks individually for the patient (maintenance dose).

Treatment with Recormon is normally a long-term therapy. It can, however, be interrupted, if necessary, at any time.

Prevention of anaemia of prematurity

The solution is administered subcutaneously at a dose of 3 x 250 IU/kg body weight per week.

Recormon treatment should start as early as possible, preferably by day 3 of life. Premature infants who have received a transfusion before starting Recormon treatment are not likely to benefit as much as infants who have not had a transfusion.

The treatment should last for 6 weeks.

Treatment of anaemia in patients with solid tumours

The solution is administered subcutaneously; the weekly dose can be divided into 3 to 7 single doses.

Recormon treatment is indicated if the haemoglobin value is ≤ 13 g/dL (8.07 mmol/L) at the start of chemotherapy. The recommended initial dose is 450 IU/kg body weight per week.

If after 4 weeks, a patient does not show a satisfactory response in terms of haemoglobin values, then the dose should be doubled. The therapy should be continued up to 3 weeks after the end of chemotherapy.

If haemoglobin falls by more than 1 g/dL (0.62 mmol/L) in the first cycle of chemotherapy despite concomitant Recormon therapy, further therapy may not be effective.

An increase in haemoglobin by more than 2 g/dL (1.24 mmol/L) in 4 weeks or beyond 14 g/dL (8.69 mmol/L) should be avoided. If haemoglobin increases by more than 2 g/dL in 4 weeks, the Recormon dose should first be reduced by 50%. If values exceeded 14 g/dL (8.69 mmol/L) Recormon therapy should be interrupted until a values ≤ 12 g/dL (7.45 mmol/L) is achieved and then restarted with 50% of the previous weekly dose.

Treatment of anaemia in patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukemia

Patients with multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukemia should have a relative erythropoietin deficiency. Deficiency is defined as an appropriately low serum erythropoietin level in relation to the degree of anaemia:

- Serum erythropoietin level of ≤ 100 mU/mL at a haemoglobin of > 9 to < 10 g/dL (> 5.58 to < 6.21 mmol/L)
- Serum erythropoietin level of ≤ 180 mU/mL at a haemoglobin of > 8 to ≤ 9 g/dL (> 4.96 to 5.58 mmol/L)
- Serum erythropoietin level of ≤ 300 mU/mL at a haemoglobin of ≤ 8 g/dL (≤ 4.96 mmol/L)

The above values should be measured at least 7 days after the blood transfusion and the last cycle of cytotoxic chemotherapy.

The solution is administered subcutaneously; the weekly dose can be given as one injection per week or in divided doses 3 to 7 times per week.

The recommended initial dose is 450 IU/kg body weight per week.

If, after 4 weeks of therapy, the haemoglobin value has increased by at least 1 g/dL (0.62 mmol/L), the current dose should be continued. If the haemoglobin value has not increased by at least 1 g/dL (0.62 mmol/L), a dose increase to 900 IU/kg body weight, given in divided doses 2 to 7 times per week, may be considered. If, after 8 weeks of therapy, the haemoglobin value has not increased by at least 1 g/dL (0.62 mmol/L), response is unlikely and treatment should be discontinued.

Clinical studies have shown that response to epoetin beta treatment is delayed by about 2 weeks in chronic lymphocytic leukemia patients, as compared with patients with multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma and solid tumours. The therapy should be continued up to 4 weeks after the end of chemotherapy.

The maximum dose should not exceed 900 IU/kg body weight per week.

Therapy should only be reintroduced if the erythropoietin deficiency is the most likely cause of the anaemia.

Treatment for increasing the amount of autologous blood

The solution is administered intravenously over approximately 2 minutes, or subcutaneously.

Recormon is administered twice weekly over 4 weeks. On those occasions where the patient's PCV allows blood donation, i.e. $PCV \geq 33\%$, Recormon is administered at the end of blood donation. During the entire treatment period, a PCV of 48% should not be exceeded.

The dosage must be determined by the surgical team individually for each patient as a function of the required amount of predonated blood and the endogenous red cell reserve:

1. The required amount of predonated blood depends on the anticipated blood loss, use, if any, of blood conserving procedures and the physical condition of the patient.

This amount should be that quantity which is expected to be sufficient to avoid homologous blood transfusions.

The required amount of predonated blood is expressed in units whereby one unit in the nomogram is equivalent to 180 mL red cells.

2. The ability to donate blood depends predominantly on the patient's blood volume and baseline PCV. Both variables determine the endogenous red cell reserve, which can be calculated according to the following formula.

$$\text{Endogenous red cell reserve} = \text{blood volume [mL]} \times (PCV - 33) \div 100$$

$$\text{Women: blood volume [mL]} = 41 \text{ [mL/kg]} \times \text{body weight [kg]} + 1200 \text{ [mL]}$$

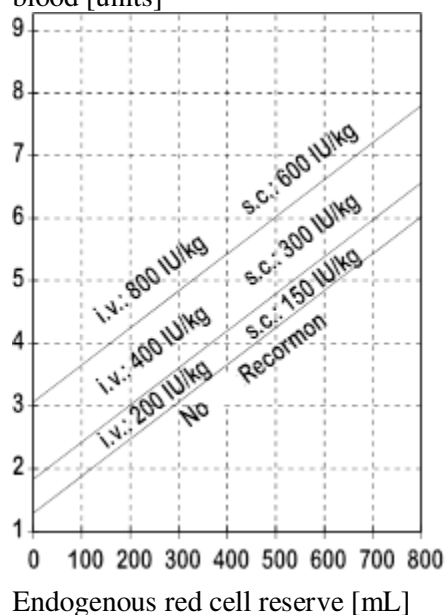
$$\text{Men: blood volume [mL]} = 44 \text{ [mL/kg]} \times \text{body weight [kg]} + 1600 \text{ [mL]}$$

$$(\text{Body weight} \geq 45 \text{ kg})$$

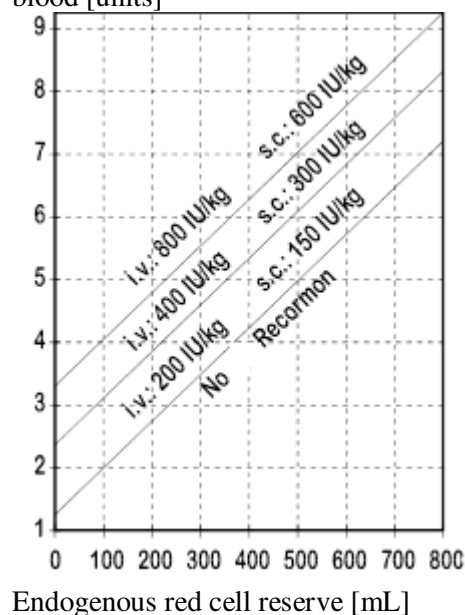
The indication for Recormon treatment and, if given, the single dose should be determined from the required amount of pre-donated blood and the endogenous red cell reserve according to the following graphs.

Female patients

Required amount of pre-donated blood [units]

**Male patients**

Required amount of pre-donated blood [units]



The single dose thus determined is administered twice weekly over 4 weeks. The maximum dose should not exceed 1600 IU/kg body weight per week for intravenous or 1200 IU/kg body weight per week for subcutaneous administration.

2.2.1 Special Dosage Instructions***Pediatric use***

Results of pediatric clinical studies have shown that, on average, the younger the patients, the higher the Recormon doses required. Nevertheless, the recommended dosing schedule should be followed as the individual response cannot be predicted.

Geriatric use

No dedicated studies in geriatric patients were performed. A large proportion of geriatric patients were included in clinical trials with Recormon. A need for special dose adjustments in the geriatric population was not identified.

Hepatic impairment

No dedicated clinical trials were conducted in patients with hepatic impairment. No special dosage instructions are available.

2.3 CONTRAINDICATIONS

Recormon is contraindicated in patients with:

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

In the indication "increasing the yield of autologous blood", Recormon must not be used in patients who, in the month preceding treatment, have suffered a myocardial infarction or stroke, patients with unstable angina pectoris, or patients who are at increased risk of deep venous thrombosis such as those with a history of venous thromboembolic disease.

2.4 WARNINGS AND PRECAUTIONS

2.4.1 General

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Recormon should be used with caution in the presence of refractory anaemia with excess blasts in transformation, epilepsy, thrombocytosis and chronic liver failure.

Folic acid and vitamin B₁₂ deficiencies should be ruled out as they reduce the effectiveness of Recormon.

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 therapeutic guidelines.

Recormon contains phenylalanine as an excipient. Therefore this should be taken into consideration in patients affected with severe forms of phenylketonuria.

The indication for Recormon treatment of nephrosclerotic patients not yet undergoing dialysis should be defined individually as a possible acceleration of progression of renal failure cannot be ruled out with certainty.

Lack of effect: The most common reasons for incomplete response to ESAs are iron deficiency and chronic inflammation (e.g. due to uraemia or advanced metastatic cancer).

The following conditions may also compromise the effectiveness of ESAs therapy: chronic blood loss, bone marrow fibrosis, severe aluminium overload due to treatment of renal failure, folic acid or vitamin B₁₂ deficiencies, and haemolysis. If all the conditions mentioned are excluded and the patient has a sudden drop of haemoglobin associated with reticulocytopenia and anti-erythropoietin antibodies, examination of the bone marrow for the diagnosis of Pure Red Cell Aplasia (PRCA) should be considered. If PRCA is diagnosed, therapy with Recormon must be discontinued and patients should not be switched to another ESA.

Pure red cell aplasia caused by neutralising anti-erythropoietin antibodies has been reported in association with erythropoietin therapy, including Recormon. These antibodies have been shown to cross-react with all erythropoietic proteins, and patients suspected or confirmed to have

neutralising antibodies to erythropoietin should not be switched to Recormon (see section 2.6 *Undesirable Effects*).

In premature infants there may be a slight rise in platelet counts, particularly up to day 12–14 of life, therefore platelets should be monitored regularly.

Effect on tumour growth

Epoetins are growth factors that primarily stimulate red blood cell production. Erythropoietin receptors may be expressed on the surface of a variety of tumour cells. As with all growth factors, there is a concern that epoetins could stimulate the growth of any type of malignancy.

A controlled clinical study in which epoetin beta was administered to patients with head and neck cancer, has shown a shorter locoregional progression free survival in patients receiving epoetin beta. Another clinical study in breast cancer designed to show a positive effect of epoetin beta on overall survival compared to untreated controls, have shown 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 haemoglobin of 12-14 g/dL (7.5-8.7 mol/L). Furthermore, meta-analysis data from randomised, controlled clinical studies with epoetin beta in treatment of anaemia in cancer patients (12 studies, 2301 patients; including the two studies mentioned above) did not show any statistically significant negative effects on survival or tumour progression.

In CKD patients and patients with cancer receiving chemotherapy an increase in blood pressure (hypertensive episodes) or aggravation of existing hypertension, especially in cases of rapid Hb increase can occur. Increases in blood pressure can be treated with antihypertensive drugs. If blood pressure rises cannot be controlled by drug therapy, a transient interruption of Recormon therapy is recommended. Particularly at the beginning of therapy, regular monitoring of the blood pressure is recommended, including between dialyses in patients with renal anaemia. In patients with CKD, hypertensive crisis with encephalopathy-like symptoms may also occur in individual patients with otherwise normal or low blood pressure. This requires the immediate attention of a physician and intensive medical care. Particular attention should be paid to sudden stabbing migraine-like headaches as a possible warning sign.

Severe aluminium overload due to treatment of renal failure may compromise the effectiveness of Recormon.

In CKD patients an increase in heparin dose during haemodialysis is frequently required during the course of therapy with Recormon as a result of the increased Hb. Occlusion of the dialysis system is possible if heparinisation is not optimal. Early shunt revision and thrombosis prophylaxis by administration of acetylsalicylic acid, for example, should be considered in CKD patients at risk of shunt thrombosis.

In CKD patients, there may be a moderate dose-dependent rise in the platelet count within the normal range during treatment with Recormon, especially after intravenous administration. This regresses during the course of continued therapy. It is recommended that the platelet count be monitored regularly during the first 8 weeks of therapy.

In patients in an autologous blood predonation programme there may be an increase in platelet count, mostly within the normal range. Therefore, it is recommended that the platelet count be determined at least once a week in these patients. If there is an increase in platelets of more than

150 x 10⁹/L or if platelets rise above the normal range, treatment with Recormon should be discontinued.

For use of Recormon in an autologous predonation programme, the official guidelines on principles of blood donation must be considered, in particular:

- only patients with a PCV $\geq$ 33% (haemoglobin $\geq$ 11 g/dL [6.83 mmol/L]) should donate;
- special care should be taken with patients below 50 kg weight;
- the single volume drawn should not exceed approx. 12% of the patient's estimated blood volume.

Treatment should be reserved for patients in whom it is considered of particular importance to avoid homologous blood transfusion taking into consideration the risk/benefit assessment for homologous transfusions.

In patients treated for anaemia of prematurity, there may be a slight rise in platelet counts, particularly up to day 12-14 of life, therefore platelets should be monitored regularly.

Laboratory Tests

Platelet counts and haematocrit/haemoglobin levels should be monitored at regular intervals in all patients (see section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*).

Serum potassium and phosphate levels should be monitored regularly during Recormon therapy. In patients with chronic kidney disease, serum potassium elevation has been reported in patients receiving Recormon, though causality has not been established. If an elevated or rising potassium level is observed then consideration should be given to interrupting Recormon administration until the level has been corrected.

2.4.2 Drug Abuse and Dependence

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

There are no reports on dependence when using epoetin beta.

2.4.3 Ability to Drive and Use Machines

Recormon has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

2.5 USE IN SPECIAL POPULATIONS

2.5.1 Pregnancy

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 3.3 *Nonclinical Safety*).

For epoetin beta, all safety information with regard to exposure to Recormon during pregnancies has been gained from post marketing experience. A review of the available postmarketing data does not show evidence of a causal association between harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development or postnatal development and treatment with Recormon. However in the absence of clinical study data, caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

2.5.2 Labor and Delivery

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 3.3 *Nonclinical Safety*).

2.5.3 Lactation

Only limited experience in human lactation has been gained. Endogenous erythropoietin is excreted in breast milk and readily absorbed by the neonatal gastrointestinal tract.

A decision on whether to continue or discontinue breast-feeding or to continue or discontinue therapy with epoetin beta should be made taking into account the benefit of breastfeeding to the child and the benefit of epoetin beta therapy to the woman.

2.5.4 Pediatric Use

See sections 2.2.1 *Special Dosage Instructions* and 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*.

2.5.5 Geriatric Use

See section 2.2.1 *Special Dosage Instructions*.

2.5.6 Renal Impairment

See section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*.

2.5.7 Hepatic Impairment

See section 2.2.1 *Special Dosage Instructions*.

2.6 UNDESIRABLE EFFECTS

2.6.1 Clinical Trials

Based on results from clinical trials including 1725 patients approximately 8% of patients treated with Recormon are expected to experience adverse drug reactions. Undesirable effects during treatment with Recormon are observed predominantly in patients with chronic renal failure or underlying malignancies and are most commonly an increase in blood pressure or aggravation of existing hypertension and headache.

Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical trials:

Adverse drug reactions from clinical trials (Table 1, Table 2 and Table 3) are listed by MedDRA system organ class. The corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$), very rare ($< 1/10000$).

- Anaemic patients due to chronic kidney disease

The most frequent adverse drug reactions (common 1-10%), in particular during the early treatment phase with Recormon are hypertensive events including hypertension, hypertensive crisis with or without encephalopathy-like symptoms (e.g. headaches and confused state, sensorimotor disorders - such as speech disturbance or impaired gait - up to tonic-clonic seizures). These increases in blood pressure can occur in normotensive patients or can be an aggravation of existing hypertension (see section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*).

Shunt thromboses may occur, especially in patients who have a tendency to hypotension or whose arteriovenous fistulae exhibit complications (e.g. stenoses, aneurisms) (see section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*). In most cases, a fall in serum ferritin values simultaneous with a rise in Hb is observed. In addition, transient increases in serum potassium and phosphate levels have been observed in isolated cases.

The incidences of adverse drug reactions in clinical trials are shown in the table below. The table shows the difference in frequencies of adverse events between patients receiving Recormon and control.

Table 1. Adverse drug reactions occurring in anaemic patients due to chronic kidney disease, treated with Recormon

System Organ Class	Frequency Category
Vascular disorders	
Hypertension	Common
Hypertensive crisis	Uncommon
Nervous system disorders	
Headache	Common
Blood and the lymphatic system disorders	
Shunt thrombosis	Rare
Thrombocytosis	Very Rare

- Cancer patients receiving chemotherapy with symptomatic anaemia

Hypertensive events are common (1-10%) adverse drug reactions, in particular during the early phase of treatment.

In some patients, a fall in serum iron parameters is observed.

Clinical studies have shown a higher frequency of thromboembolic events in cancer patients treated with Recormon compared to untreated controls or placebo. In patients treated with Recormon, this incidence is 7% compared to 4% in controls (both “common”); this is not associated with any increase in thromboembolic mortality compared with controls.

The incidences of adverse drug reactions in clinical trials are shown in the table below. The table shows the difference in frequencies of adverse events between patients receiving Recormon and control.

Table 2. Summary of adverse drug reactions occurring in cancer patients receiving chemotherapy with symptomatic anaemia treated with Recormon

System Organ Class	Frequency Category
Vascular disorders	
Hypertension	Common
Blood and the lymphatic system disorders	
Thromboembolic event	Common
Nervous system disorders	
Headache	Common

- Patients in an autologous blood predonation programme

Patients in an autologous blood predonation programme have been reported to show a slightly higher frequency of thromboembolic events. However, a causal relationship with treatment with Recormon could not be established.

A temporary iron deficiency may occur (see section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*).

The incidences of adverse drug reactions in clinical trials are shown in the table below. The table shows the difference in frequencies of adverse events between patients receiving Recormon and control.

Table 3. Summary of adverse drug reactions occurring in patients in autologous blood predonation programme treated with Recormon

System Organ Class	Frequency Category
Nervous system disorders	
Headache	Common

- Premature infants

A fall in serum ferritin values is very common (> 10%) (see section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*).

- All indications

Rarely ($\geq 1/10000$ to $\leq 1/1000$), skin reactions such as rash, pruritus, urticaria or injection site reactions may occur. In very rare cases ($\leq 1/10000$) anaphylactoid reactions have been reported. However, in controlled clinical studies no increased incidence of hypersensitivity reactions was found.

In very rare cases ($\leq 1/10000$), particularly when starting treatment, flu-like symptoms such as fever, chills, headaches, pain in the limbs, malaise and/or bone pain have been reported. These reactions were mild or moderate in nature and subsided after a couple of hours or days.

Laboratory Abnormalities

See section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*.

2.6.2 Postmarketing Experience

The following adverse drug reactions have been identified from post-marketing experience with Recormon (Table 4). Adverse drug reactions are listed according to system organ classes in MedDRA and the corresponding frequency category estimation for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$), very rare ($< 1/10000$), unknown (cannot be estimated from the available data).

Table 4. Adverse drug reactions from postmarketing experience

System Organ Class	Frequency Category
Blood and Lymphatic System Disorders	
Aplasia Pure Red Cell ^{1, 2}	Unknown
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	
Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis ²	Unknown

¹See section 2.4.²Incidence rate and frequency category cannot be estimated based on available data.*Laboratory Abnormalities*

Laboratory abnormalities reported during post marketing reflect the experience gained from clinical trials (see sections 2.4.1 *Warnings and Precautions, General* and 2.6.1 *Clinical Trials*).

2.7 OVERDOSE

The therapeutic range of Recormon is wide and individual response to therapy must be considered when Recormon treatment is initiated. Overdose can result in manifestations of an exaggerated pharmacodynamic effect, e.g. excessive erythropoiesis which may be associated with life-threatening complications of the cardiovascular system. In case of excessive haemoglobin levels, Recormon should be temporarily withheld (see section 2.2 *Dosage and Administration*). If clinically indicated, phlebotomy may be performed.

2.8 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

No dedicated clinical interaction studies have been performed. Clinical experience has not given evidence for potential interaction of Recormon with other medicinal products (for more information see also section 3.3.5 *Nonclinical Safety*).

3. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND EFFECTS

The biological efficacy of epoetin beta has been demonstrated after intravenous and subcutaneous administration in various animal models *in vivo* (normal and uraemic rats, polycythaemic mice, dogs). After administration of epoetin beta, the number of erythrocytes, the Hb values and reticulocyte counts increase as well as the ⁵⁹Fe-incorporation rate.

An increased ³H-thymidine incorporation in the erythroid nucleated spleen cells has been found *in vitro* (mouse spleen cell culture) after incubation with epoetin beta. Investigations in cell cultures of human bone marrow cells showed that epoetin beta stimulates erythropoiesis specifically and does not affect leucopoiesis. Cytotoxic actions of epoetin beta on bone marrow or on human skin cells were not detected.

After single dose administration of epoetin beta no effects on behaviour or locomotor activity of mice and circulatory or respiratory function of dogs were observed.

3.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Epoetin beta is identical in its amino acid and carbohydrate composition to erythropoietin that has been isolated from the urine of anemic patients.

Erythropoietin is a glycoprotein that stimulates the formation of erythrocytes from its committed progenitors. It acts as a mitosis stimulating factor and differentiation hormone.

3.1.1 Mechanism of Action

Erythropoietin is a glycoprotein that, as a growth factor, primarily stimulates the formation of erythrocytes from its committed progenitors. It acts as a mitosis stimulating factor and differentiation hormone.

3.1.2 Clinical/Efficacy Studies

No text.

3.1.3 Immunogenicity

See section 2.4.1 *Warnings and Precautions, General*.

3.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Pharmacokinetic investigations in healthy volunteers and uremic patients show that the half-life of intravenously administered epoetin beta is between 4 and 12 hours and that the distribution volume corresponds to one to two times the plasma volume. Analogous results have been found in animal experiments in uremic and normal rats.

3.2.1 Absorption

After subcutaneous administration of epoetin beta to uremic patients, the protracted absorption results in a serum concentration plateau, whereby the maximum concentration is reached after an average of 12-28 hours.

Bioavailability of epoetin beta after subcutaneous administration is between 23 and 42% as compared with intravenous administration.

3.2.2 Distribution

Pharmacokinetic investigations in healthy volunteers and uremic patients show that the distribution volume corresponds to one to two times the plasma volume.

3.2.3 Metabolism

Not applicable.

3.2.4 Elimination

Pharmacokinetic investigations in healthy volunteers and uremic patients show that the half-life of intravenously administered epoetin beta is between 4 and 12 hours.

After subcutaneous administration of epoetin beta to uremic patients, the terminal half-life is higher than after intravenous administration, with an average of 13-28 hours.

3.2.5 Pharmacokinetics in Special Populations

No formal study of the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of epoetin beta was conducted.

3.3 NONCLINICAL SAFETY

3.3.1 Carcinogenicity

A carcinogenicity study with homologous erythropoietin in mice did not reveal any signs of proliferative or tumourigenic potential.

No effect of epoetin beta was observed on the proliferation of non-haematological normal or malignant cells in vitro or transplantable tumours in vivo.

3.3.2 Genotoxicity

Epoetin beta did not reveal any genotoxic potential in the Ames test, in the micronucleus test, in the in vitro HGPRT test or in a chromosomal aberration test in cultured human lymphocytes.

3.3.3 Impairment of Fertility

Studies on rats and rabbits showed no alteration of fertility.

3.3.4 Reproductive Toxicity

Studies on rats and rabbits showed no relevant evidence of embryotoxic, fetotoxic or teratogenic properties. A peri-postnatal toxicity study revealed no adverse effects in pregnant/lactating females and on the development of conceptus and offspring.

3.3.5 Other

Acute toxicity

The single intravenous administration of 6000 IU/kg body weight epoetin beta in the dog and in doses of 3; 30; 300; 3000 or 30000 IU/kg body weight in the rat did not lead to any detectable toxic damage.

Chronic toxicity

Toxic signs were not observed in 3-month toxicity studies in rats with doses of up to 10000 IU/kg body weight or in dogs with doses of up to 3000 IU/kg body weight administered daily either subcutaneously or intravenously, with the exception of fibrotic changes of the bone marrow which occurred if PCV values exceeded 80%. A further study in dogs revealed that the myelofibrosis does not occur if the packed cell volume is kept below 60%. The observation of myelofibrosis is therefore irrelevant to the clinical situation in man.

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and toxicity of reproduction.

4. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

4.1 STORAGE

Store at 2 - 8°C (in a refrigerator)

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

For the purpose of ambulatory use, the patient may remove the product from the refrigerator and store it at room temperature (not above 25°C) for one single period of up to 3 days.

Recormon should not be used after the expire date (EXP) shown on the pack.

4.2 SPECIAL INSTRUCTIONS FOR USE, HANDLING AND DISPOSAL

Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Instructions for use and handling

First wash your hands!

1. Remove one syringe from the pack and check that the solution is clear, colourless, and practically free from visible particles. Remove the cap from the syringe.
2. Remove one needle from the pack, fix it on the syringe and remove the protective cap from the needle.
3. Expel air from the syringe and needle by holding the syringe vertically and gently pressing the plunger upwards. Keep pressing the plunger until the amount of Recormon in the syringe is as prescribed.
4. Clean the skin at the site of injection using an alcohol wipe. Form a skin fold by pinching the skin between thumb and forefinger. Hold the syringe barrel near to the needle, and insert the needle into the skin fold with a quick, firm action. Inject the Recormon solution. Withdraw the needle quickly and apply pressure over the injection site with a dry, sterile pad.

This medicinal product is for single use only.

Disposal

The following points should be strictly adhered to regarding the use and disposal of syringes and other medicinal sharps:

- Needles and syringes should never be reused.
- Place all used needles and syringes into a sharps container (puncture-proof disposable container).
- Keep this container out of the reach of children.
- Placing used sharps containers in the household waste should be avoided.

Dispose of the full container according to local requirements or as instructed by your healthcare provider.

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

Recormon 2000 IU, Box, 6 PFS @ 0.3 mL
Recormon 5000 IU, Box, 6 PFS @ 0.3 mL
Recormon 10000 IU, Box, 6 PFS @ 0.6 mL

Reg No.: DK11652600543A1
Reg No.: DK11652600543B1
Reg No.: DK11652600543B1

Medicine: keep out of reach of children
Obat: jauhkan dari jangkauan anak-anak
On medical prescription only
Harus dengan resep dokter

Pada proses pembuatannya bersinggungan dengan bahan bersumber babi.

Made by:

Roche Diagnostic GmbH
Mannheim, Germany

for:

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

Imported by:

PT Boehringer Ingelheim Indonesia
Bogor, Indonesia

Distributed by:

PT Roche Indonesia
Jakarta, Indonesia

<u>Prepared by:</u> Name: Digitally signed by syafarif DN: cn=syafarif, Signature: email=fairuz_nabilah.syarafina@roche.com Date: 2020.07.28 09:57:31 +07'00'	<u>Reviewer 1 (Regulatory):</u> Name: Signature: andarin Date: Digitally signed by andarin DN: cn=andarin, email=andarin_andy_surya.andarin@roche.com Date: 2020.07.28 10:18:56 +07'00'
---	---

INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN

RECORMON Epoetin beta Larutan injeksi 2000, 5000, 10000 Satuan Internasional (SI)

Bacalah seluruh isi brosur ini dengan saksama sebelum Anda 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 diresepkan hanya untuk Anda. Jangan memberikannya kepada orang lain. Obat ini dapat membahayakan mereka, walaupun tanda-tanda penyakit mereka serupa dengan penyakit Anda.
- Jika Anda mengalami efek samping obat, 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 di dalam brosur ini

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

1. Apa itu Recormon dan kegunaannya

Recormon adalah larutan injeksi yang jernih dan tidak berwarna untuk suntikan di bawah kulit (secara subkutan) atau ke dalam vena (secara intravena). Obat ini mengandung hormon yang dikenal sebagai *epoetin beta*, yang menstimulasi produksi sel darah merah. Epoetin beta diproduksi dengan teknologi genetika khusus dan bekerja persis seperti hormon alami eritropoietin.

Anda harus berkonsultasi dengan dokter Anda jika Anda tidak merasa kondisi Anda membaik atau jika Anda merasa kondisi Anda memburuk.

Recormon diindikasikan untuk:

- **Mengobati anemia bergejala yang disebabkan oleh penyakit ginjal kronik** (anemia ginjal) pada pasien yang menjalani dialisis atau belum menjalani dialisis.
- **Mencegah anemia pada bayi-bayi prematur** (dengan berat badan 750 sampai 1500 g dan lahir pada usia kehamilan kurang dari 34 minggu).
- **Mengobati anemia dengan gejala-gejala terkait pada pasien kanker dewasa yang menjalani kemoterapi.**
- **Mengobati anemia pada pasien dewasa yang menderita multipel mieloma, limfoma non-Hodgkin derajat rendah atau leukemia limfositik kronik** (yang memiliki defisiensi eritropoietin relatif dan sedang menggunakan terapi antikanker).
- **Mengobati orang-orang yang menyumbangkan darahnya sendiri sebelum operasi.** Suntikan epoetin beta akan meningkatkan jumlah darah yang dapat diambil dari tubuh Anda sebelum operasi dan dikembalikan saat atau setelah operasi (hal ini dikenal sebagai *autologous transfusion*).

2. Hal yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan Recormon

Jangan menggunakan Recormon

- **jika Anda alergi** terhadap epoetin beta atau bahan-bahan lainnya dari obat ini (tercantum di bagian 6)
- **jika Anda memiliki gangguan tekanan darah** yang tidak dapat dikontrol
- **jika Anda menyumbangkan darah Anda sebelum operasi dan:**
 - Anda mengalami **infark miokard** atau **strok** pada bulan sebelum pengobatan Anda
 - Anda mengalami **angina pectoris** tidak stabil – baru atau dengan peningkatan nyeri dada
 - Anda memiliki **risiko penggumpalan darah** di vena (trombosis vena dalam) – misalnya, jika Anda pernah mengalami penggumpalan sebelumnya.

Jika kondisi-kondisi ini ada pada Anda, atau mungkin ada, **sampaikan ke dokter Anda secepatnya.**

Peringatan dan perhatian

Konsultasikan dengan dokter Anda sebelum menggunakan Recormon

- **jika bayi Anda memerlukan pengobatan dengan Recormon, bayi Anda akan dipantau secara ketat untuk kemungkinan sedikit peningkatan jumlah keping darah**
- **jika anemia Anda tidak membaik** dengan pengobatan epoetin
- **jika Anda memiliki kadar vitamin B tertentu yang rendah** (asam folat atau vitamin B₁₂)
- **jika Anda memiliki kadar aluminium yang sangat tinggi** di dalam darah Anda
- **jika jumlah trombosit Anda tinggi**
- **jika Anda memiliki penyakit hati kronik**
- **jika Anda mengalami epilepsi**
- **jika timbul antibodi antieritropoietin/anti-erythropoietin antibodies dan aplasia sel darah merah murni/pure red cell aplasia** (berkurangnya atau berhentinya produksi sel darah merah) pada Anda saat paparan sebelumnya terhadap bahan eritropoietik apa pun. Pada kasus ini, pengobatan Anda tidak perlu diganti ke Recormon.

Berhati-hatilah dengan produk-produk lain yang menstimulasi produksi sel darah merah:

Recormon adalah salah satu produk yang menstimulasi produksi sel darah merah seperti yang dilakukan protein eritropoietin pada manusia. Dokter Anda akan selalu mencatat produk yang Anda pakai.

Reaksi kulit yang berat seperti sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) telah dilaporkan berhubungan dengan pengobatan eritropoietin.

SSJ/NET dapat muncul dengan tanda awal bintik-bintik kemerahan seperti target atau bercak-bercak melingkar yang sering kali disertai dengan lepuh sentral pada torso. Selain itu, ulkus di mulut, tenggorokan, hidung, alat kelamin, dan mata (merah dan bengkak pada mata) juga dapat terjadi. Bercak-bercak kulit yang berat ini sering kali didahului oleh demam dan/atau gejala-gejala seperti flu. Bercak-bercak tersebut dapat berkembang menjadi kulit yang mengelupas secara meluas dan komplikasi-komplikasi yang mengancam jiwa.

Jika Anda mengalami bercak yang berat atau gejala-gejala kulit lainnya, hentikan penggunaan Recormon dan hubungi dokter Anda atau cari pelayanan medis secepatnya.

Peringatan Khusus:

Selama pengobatan dengan Recormon

Jika Anda adalah pasien dengan penyakit ginjal kronik, dan terutama jika Anda tidak menunjukkan respons yang sesuai dengan Recormon, dokter Anda akan memeriksa dosis Recormon Anda karena peningkatan berulang dosis Recormon ketika Anda tidak menunjukkan respons terhadap pengobatan dapat meningkatkan risiko gangguan jantung atau pembuluh darah dan dapat meningkatkan risiko infark miokard, strok, dan kematian.

Jika Anda adalah pasien kanker, Anda perlu waspada bahwa Recormon dapat berperan sebagai faktor pertumbuhan sel darah dan pada kondisi tertentu dapat memberikan dampak negatif pada kanker Anda. Tergantung pada kondisi Anda, transfusi darah mungkin lebih baik. Harap diskusikan hal ini dengan dokter Anda.

Jika Anda adalah pasien dengan nefrosklerosis dan Anda tidak menjalani dialisis, dokter Anda akan menentukan apakah pengobatan tepat untuk Anda. Hal ini dikarenakan belum ada yang dapat menyingkirkan kemungkinan percepatan perburukan penyakit ginjal dengan kepastian yang mutlak.

Dokter Anda dapat melakukan pemeriksaan darah rutin untuk memeriksa:

- kadar kalium Anda. Jika Anda memiliki kadar kalium yang tinggi atau meningkat, dokter Anda dapat mempertimbangkan ulang pengobatan Anda.
- jumlah trombosit Anda. Jumlah trombosit dapat mengalami peningkatan yang ringan atau sedang selama pengobatan dengan epoetin, dan hal ini dapat menyebabkan perubahan pada pembekuan darah.

Jika Anda adalah pasien dengan gangguan ginjal yang menjalani hemodialisis, dokter Anda dapat menyesuaikan dosis heparin Anda. Hal ini dapat menghindari penyumbatan pada tabung pada sistem dialisis.

Jika Anda adalah pasien dengan gangguan ginjal yang menjalani hemodialisis dan berisiko mengalami shunt thrombosis, gumpalan darah (trombus) dapat terbentuk dalam shunt Anda (saluran yang dihubungkan ke sistem dialisis). Dokter Anda dapat meresepkan asam asetilsalisilat atau memodifikasi shunt tersebut.

Jika Anda menyumbangkan darah Anda sebelum operasi, dokter Anda perlu untuk:

- memeriksa bahwa Anda mampu menyumbangkan darah, terutama jika Anda memiliki berat badan di bawah 50 kg
- memeriksa bahwa Anda memiliki kadar sel darah merah yang cukup (*kadar hemoglobin paling sedikit 11 g/dL*)
- memastikan bahwa hanya 12% dari darah Anda yang disumbangkan setiap kalinya.

Jangan menyalahgunakan Recormon:

Penyalahgunaan Recormon oleh orang-orang yang sehat dapat menyebabkan peningkatan jumlah sel darah sehingga terjadi pengentalan darah. Hal ini selanjutnya dapat menyebabkan komplikasi pada jantung atau pembuluh darah yang dapat mengancam jiwa.

Obat-obatan lainnya dan Recormon

Sampaikan kepada dokter, perawat atau apoteker Anda jika Anda sedang menggunakan, baru saja menggunakan, atau mungkin menggunakan obat-obatan lainnya, termasuk obat-obatan yang didapat tanpa menggunakan resep.

Kehamilan, menyusui, dan kesuburan

Tidak banyak pengalaman penggunaan Recormon pada perempuan hamil atau menyusui. Tanyakan kepada dokter, perawat atau apoteker Anda sebelum menggunakan obat apa pun. Recormon belum menunjukkan bukti adanya gangguan kesuburan pada hewan. Potensi risiko pada manusia tidak diketahui.

Kemampuan berkendara dan menggunakan mesin

Tidak ada efek pada kemampuan berkendara atau menggunakan mesin yang telah diketahui.

Recormon mengandung fenilalanin

Obat ini mengandung fenilalanin. Obat ini dapat membahayakan orang-orang dengan fenilketonuria.

Jika Anda memiliki fenilketonuria, **konsultasikan dengan dokter Anda** mengenai pengobatan Anda dengan **Recormon**.

3. Cara penggunaan Recormon

Selalu gunakan obat ini sesuai dengan petunjuk dari dokter Anda. Tanyakan kepada dokter, perawat atau apoteker Anda jika Anda tidak yakin.

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

Jika Anda tidak menunjukkan respons yang adekuat terhadap Recormon, dokter Anda akan memeriksa dosis Anda dan memberi tahu Anda jika diperlukan perubahan dosis.

Pengobatan harus dimulai di bawah pengawasan dokter Anda.

Suntikan-suntikan selanjutnya diberikan oleh dokter Anda, atau, setelah Anda dilatih, Anda dapat menyuntikkan Recormon secara mandiri (lihat petunjuk pada bagian akhir brosur ini.)

Recormon dapat disuntikkan di bawah kulit pada bagian perut, lengan, atau paha; atau lewat vena. Dokter Anda akan menentukan cara yang terbaik untuk Anda.

Dokter Anda akan melakukan pemeriksaan darah rutin untuk memantau respons anemia Anda terhadap pengobatan dengan mengukur kadar hemoglobin Anda.

Dosis Recormon

Dosis Recormon bergantung pada kondisi penyakit Anda, cara penyuntikan (di bawah kulit atau lewat vena), dan berat badan Anda. Dokter Anda akan menentukan dosis yang tepat untuk Anda. Dokter Anda akan menggunakan dosis efektif terendah untuk mengatasi gejala-gejala anemia Anda.

Jika Anda tidak menunjukkan respons yang adekuat terhadap Recormon, dokter Anda akan memeriksa dosis Anda dan memberi tahu Anda jika diperlukan perubahan dosis Recormon.

- **Anemia bergejala akibat penyakit ginjal kronik**

Suntikan diberikan di bawah kulit atau lewat vena. Jika larutan diberikan lewat vena, obat tersebut harus disuntikkan selama sekitar 2 menit, sebagai contoh orang-orang yang menjalani hemodialisis akan menerima suntikan lewat fistula arteri-vena pada akhir dialisis.

Orang-orang yang tidak menjalani hemodialisis biasanya akan mendapat suntikan di bawah kulit.

Pengobatan dengan Recormon terbagi ke dalam dua tahap:

a) Mengatasi/mengoreksi anemia

Dosis awal suntikan di bawah kulit adalah 20 SI per suntikan untuk setiap 1 kg berat badan Anda, diberikan sebanyak tiga kali per minggu.

Setelah 4 minggu, dokter akan melakukan pemeriksaan dan, jika respons terhadap pengobatan tidak cukup, dosis Anda dapat ditingkatkan menjadi 40 SI/kg per suntikan, diberikan sebanyak tiga kali per minggu. Dokter dapat terus meningkatkan dosis Anda setiap bulan jika diperlukan. Dosis mingguan juga dapat dibagi menjadi dosis harian.

Dosis awal suntikan lewat vena adalah 40 SI per suntikan untuk setiap 1 kg berat badan Anda, diberikan sebanyak tiga kali per minggu.

Setelah 4 minggu, dokter akan melakukan pemeriksaan dan, jika respons terhadap pengobatan tidak cukup, dosis Anda dapat ditingkatkan menjadi 80 SI/kg per suntikan, diberikan sebanyak tiga kali per minggu. Dokter dapat terus meningkatkan dosis Anda setiap bulan jika diperlukan.

Untuk kedua jenis suntikan, dosis maksimum tidak boleh melebihi 720 SI untuk setiap 1 kg berat badan Anda per minggu.

b) Memelihara kecukupan kadar sel darah merah

Dosis pemeliharaan: Saat kadar sel darah merah Anda telah mencukupi, dosis akan dikurangi menjadi setengah dari dosis yang digunakan untuk memperbaiki/mengoreksi anemia. Dosis mingguan dapat diberikan satu kali per minggu, atau terbagi menjadi tiga atau tujuh dosis per minggu. Jika kadar sel darah merah Anda stabil pada rejimen dosis satu kali per minggu, dosis Anda dapat diganti menjadi satu kali setiap dua minggu. Pada kasus ini, peningkatan dosis mungkin diperlukan.

Setiap satu atau dua minggu, dokter Anda dapat menyesuaikan dosis Anda untuk menentukan dosis pemeliharaan yang sesuai untuk Anda.

Anak-anak akan memulai pengobatan dengan panduan yang sama. Pada berbagai penelitian, anak-anak biasanya membutuhkan dosis Recormon yang lebih tinggi (semakin muda usia anak, semakin tinggi dosis yang diperlukan).

Pengobatan dengan Recormon biasanya merupakan pengobatan jangka panjang. Namun, pengobatan ini dapat dihentikan kapan saja, jika diperlukan.

- **Anemia pada bayi prematur**

Suntikan diberikan di bawah kulit.

Dosis awal adalah 250 SI per suntikan untuk setiap 1 kg berat badan bayi, tiga kali per minggu.

Bayi-bayi prematur yang telah mendapat transfusi darah sebelum dimulainya pengobatan dengan Recormon mungkin tidak akan mendapat manfaat sebanyak bayi-bayi yang belum ditransfusi.

Durasi pengobatan yang direkomendasikan adalah 6 minggu.

- **Anemia dengan gejala-gejala terkait pada pasien kanker dewasa yang menjalani kemoterapi**

Suntikan diberikan di bawah kulit.

Dokter Anda dapat memulai pengobatan dengan Recormon jika kadar hemoglobin Anda kurang dari 10 g/dL.

Dosis mingguan awal adalah 450 SI. Dosis ini dapat diberikan dalam satu suntikan per minggu atau terbagi dalam 3 sampai 7 suntikan per minggu. **Dokter Anda akan mengambil sampel darah secara rutin.** Dokter Anda dapat meningkatkan atau menurunkan dosis Anda, atau menghentikan pengobatan Anda berdasarkan hasil pemeriksaan tersebut. Kadar hemoglobin tidak boleh melebihi 12 g/dL.

Pengobatan sebaiknya dilanjutkan sampai 4 minggu setelah kemoterapi berakhir.

Dosis maksimum tidak boleh melebihi 900 SI per minggu.

- **Anemia pada pasien dewasa yang menderita multipel mieloma, limfoma non-Hodgkin derajat rendah atau leukemia limfositik kronik**

Suntikan diberikan di bawah kulit.

Dosis mingguan awal adalah 450 SI. Dosis ini dapat diberikan dalam satu suntikan per minggu atau terbagi dalam 3 sampai 7 suntikan per minggu. **Dokter Anda akan mengambil sampel darah secara rutin.** Dokter Anda dapat meningkatkan atau menurunkan dosis Anda, atau

menghentikan pengobatan Anda berdasarkan hasil pemeriksaan tersebut. Kadar hemoglobin tidak boleh melebihi 12 g/dL.

Dosis maksimum tidak boleh melebihi 900 SI per minggu.

- **Orang-orang yang menyumbangkan darahnya sebelum operasi**

Suntikan diberikan lewat vena selama 2 menit atau di bawah kulit.

Dosis Recormon bergantung pada kondisi Anda, kadar sel darah merah, dan banyaknya darah yang akan disumbangkan sebelum operasi.

Dosis yang ditentukan oleh dokter Anda akan diberikan dua kali per minggu selama 4 minggu. Ketika Anda menyumbangkan darah, Recormon akan diberikan kepada Anda pada akhir sesi penyumbangan darah.

Dosis maksimum tidak boleh melebihi

- untuk penyuntikan lewat vena: 1600 SI untuk setiap 1 kg berat badan Anda per minggu.
- untuk penyuntikan di bawah kulit: 1200 SI untuk setiap 1 kg berat badan Anda per minggu.

Jika Anda menyuntikkan Recormon terlalu banyak

Jangan menaikkan dosis yang telah diberikan oleh dokter Anda. Jika Anda merasa telah menyuntikkan lebih banyak Recormon dari yang seharusnya, segera hubungi dokter Anda. Pada kadar yang sangat tinggi, dapat terjadi efek yang berlebihan misalnya pembentukan sel darah merah yang terlalu banyak yang dapat dikaitkan dengan komplikasi yang mengancam jiwa pada sistem kardiovaskular. Jika kadar hemoglobin berlebihan, maka terapi dengan Recormon harus dihentikan sementara waktu.

Jika Anda lupa menggunakan Recormon

Jika Anda melewatkan penyuntikan, atau menyuntikkan dosis yang terlalu sedikit, sampaikan kepada dokter Anda.

Jangan memberikan dosis ganda untuk menggantikan dosis yang terlupakan.

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut terkait penggunaan obat ini, tanyakan kepada dokter, perawat atau apoteker Anda.

4. Efek samping yang mungkin terjadi

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

Efek samping yang dapat terjadi pada seluruh pasien

- **Kebanyakan orang (sangat umum, dapat terjadi pada lebih dari 1 dari 10 orang) mengalami penurunan kadar besi di darah mereka.** Hampir seluruh pasien harus diberikan suplemen besi selama pengobatan dengan Recormon.
- **Jarang (dapat terjadi pada 1 dari 1000 orang), alergi atau reaksi kulit,** seperti bercak atau gatal-gatal atau reaksi di sekitar lokasi penyuntikan telah terjadi.
- **Sangat jarang (dapat terjadi pada 1 dari 10000 orang), reaksi alergi yang berat** telah terjadi, terutama segera setelah penyuntikan. Kondisi ini perlu ditatalaksana segera. Jika Anda mengalami mengi atau kesulitan bernapas yang tidak biasa; pembengkakan pada lidah, wajah, atau tenggorokan, atau pembengkakan di sekitar lokasi penyuntikan; jika Anda merasa pusing atau lemas atau jika Anda pingsan, hubungi dokter Anda secepatnya.
- **Sangat jarang (dapat terjadi pada 1 dari 10000 orang), orang-orang dapat mengalami gejala-gejala seperti flu,** terutama saat pengobatan baru dimulai. Gejala-gejala ini meliputi

demam, rasa menggigil, sakit kepala, nyeri pada lengan dan kaki, nyeri tulang, dan/atau rasa tidak enak badan. Reaksi-reaksi ini biasanya bersifat ringan sampai sedang dan hilang dengan sendirinya dalam waktu beberapa jam atau hari.

- Bercak-bercak kulit yang serius seperti sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik telah dilaporkan berhubungan dengan pengobatan dengan epoetin. Kondisi-kondisi tersebut dapat muncul sebagai makula kemerahan seperti target atau bercak-bercak melingkar yang sering kali disertai dengan lepuh sentral pada torso, kulit mengelupas, ulkus di mulut, tenggorokan, hidung, alat kelamin, dan mata, dan dapat diawali dengan demam dan/atau gejala-gejala seperti flu. Hentikan penggunaan Recormon jika Anda mengalami gejala-gejala tersebut dan hubungi dokter Anda atau pelayanan medis secepatnya. Lihat bagian 2.
- **Aplasia sel darah merah murni (*pure red cell aplasia*/PRCA) yang disebabkan oleh antibodi penetral telah ditemukan pada pengobatan dengan eritropoietin**, meliputi kasus-kasus terisolasi selama pengobatan dengan Recormon. PRCA merupakan kondisi di mana tubuh telah menghentikan atau mengurangi produksi sel darah merah. Kondisi ini dapat menyebabkan anemia berat, yang gejala-gejalanya meliputi rasa lelah yang tidak biasa dan kekurangan energi. Jika tubuh Anda memproduksi antibodi penetral, dokter Anda akan menghentikan pengobatan dengan Recormon, dan menentukan langkah yang terbaik untuk mengobati anemia Anda.

Efek samping lainnya pada orang-orang dengan penyakit ginjal kronik (anemia ginjal)

- **Peningkatan tekanan darah, pemburukan tekanan darah tinggi yang sudah ada, dan nyeri kepala** adalah efek samping yang paling umum terjadi (sangat umum terjadi pada lebih dari 1 dari 10 orang). Dokter Anda akan melakukan pemeriksaan tekanan darah secara rutin, terutama pada awal pengobatan. Dokter Anda dapat mengobati tekanan darah tinggi dengan obat-obatan atau menghentikan sementara pengobatan Recormon Anda.
- **Hubungi dokter secepatnya** jika Anda mengalami **nyeri kepala, terutama nyeri kepala yang muncul tiba-tiba, menusuk, seperti migren, kebingungan, gangguan bicara, gangguan keseimbangan, sawan, atau kejang**. Tanda-tanda ini mungkin terjadi akibat tekanan darah yang terlalu tinggi (krisis hipertensi), meskipun tekanan darah Anda biasanya normal atau rendah. Kondisi ini perlu ditangani secepatnya.
- **Jika Anda memiliki tekanan darah yang rendah atau komplikasi pada *shunt***, Anda dapat berisiko mengalami *shunt thrombosis* (penggumpalan darah pada pembuluh darah yang digunakan untuk penyambungan dengan sistem dialisis).
- **Sangat jarang (dapat terjadi pada 1 dari 10000 orang), pasien-pasien mengalami peningkatan kadar keping darah, kalium atau fosfat di dalam darah**. Kondisi ini dapat diobati oleh dokter Anda.

Efek samping lainnya pada orang-orang dewasa yang mendapat kemoterapi untuk kanker

- **Peningkatan tekanan darah dan sakit kepala** kadang dapat terjadi. Dokter Anda dapat mengobati tekanan darah tinggi dengan obat-obatan.
- **Peningkatan kejadian penggumpalan darah** telah ditemukan.

Efek samping lainnya pada orang-orang yang menyumbangkan darahnya sebelum operasi

- **Sedikit peningkatan kejadian penggumpalan darah** telah diamati.

Efek samping lainnya pada bayi prematur

- **Sangat umum terjadi** penurunan kadar ferritin pada serum darah.

Pelaporan Efek Samping

Apabila Anda mengalami efek samping apapun, hubungi dokter, apoteker atau perawat Anda. Hal ini termasuk semua efek samping lainnya yang tidak tercantum dalam brosur ini. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu menyediakan informasi tambahan terkait keamanan obat ini.

Anda juga dapat melaporkan efek samping secara langsung melalui:

PT Roche Indonesia – Local Safety Unit

Email: Indonesia.safety@roche.com

Tel: 0-800-140-1579 (bebas pulsa)

Pusat Farmakovigilans

c.q. Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia

Melalui pos: Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email: pv-center@pom.go.id

Tel: +62-21-4244691 Ext. 1079

Website: <http://e-meso.pom.go.id/>

5. Cara penyimpanan Recormon

- Simpan obat ini di luar pandangan dan jangkauan anak-anak.
- Jangan menggunakan Recormon setelah tanggal kedaluwarsa yang tertera pada kemasan dan label setelah tulisan 'EXP'. Tanggal kedaluwarsa tersebut mengacu pada hari terakhir pada bulan tersebut.
- Simpan di dalam lemari pendingin (2°C–8°C).
- Alat suntik dapat dipindahkan dari lemari pendingin dan disimpan pada suhu ruangan selama periode tunggal maksimal 3 hari (namun tidak di atas 25°C).
- Simpan alat suntik siap pakai di dalam kemasan luar untuk melindunginya dari cahaya.
- Obat-obatan tidak boleh dibuang melalui pembuangan limbah cair atau limbah rumah tangga. Tanyakan kepada apoteker Anda bagaimana cara membuang obat-obatan yang sudah tidak dibutuhkan. Usaha-usaha ini dapat membantu melindungi lingkungan.

6. Isi kemasan dan informasi lainnya

Kandungan Recormon

- Zat aktif obat ini adalah epoetin beta. Setiap alat suntik siap pakai mengandung 2000, 5000, atau 10000 SI (satuan internasional) epoetin beta dalam larutan 0,3 mL atau 0,6 mL.
- Bahan-bahan lainnya adalah:
Urea, natrium klorida, polisorbat 20, natrium dihidrogen fosfat dihidrat, dinatrium fosfat dodekahidrat, kalsium klorida dihidrat, glisin, L-Leusin, L-Isoleusin, L-Treonin, L-Asam glutamat, dan L-Fenilalanin dan air untuk suntikan.

Tampilan Recormon dan isi kemasan

Recormon adalah larutan dalam alat suntik siap pakai untuk suntikan.

Larutan tersebut tidak berwarna, jernih sampai sedikit seperti opal.

Recormon 2000 SI dan 5000 SI: Setiap alat suntik siap pakai mengandung larutan 0,3 mL.

Recormon 10000 SI: Setiap alat suntik siap pakai mengandung larutan 0,6 mL.

Kemasan yang terdaftar

Recormon 2000 SI, Dus, 6 *prefilled syringe* @ 0,3 mL

Recormon 5000 SI, Dus, 6 *prefilled syringe* @ 0,3 mL

Recormon 10000 SI, Dus, 6 *prefilled syringe* @ 0,6 mL

Reg No.: DKI1652600543A1

Reg No.: DKI1652600543B1

Reg No.: DKI1652600543B1

**Obat: Jauhkan dari jangkauan anak-anak
Harus dengan resep dokter**

**Pada proses pembuatannya bersinggungan dengan
bahan bersumber babi.**

Dibuat oleh:
Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Jerman
untuk F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Basel, Swiss

Diimpor oleh:
PT Boehringer Ingelheim Indonesia
Bogor, Indonesia

Didistribusi oleh:
PT Roche Indonesia
Jakarta, Indonesia

Obat suntik siap pakai (*Pre-filled syringe/PFS*) Recormon

Petunjuk Penggunaan

Petunjuk berikut menjelaskan cara menyuntikkan Recormon. Pastikan Anda membaca, mengerti, dan mengikuti Petunjuk Penggunaan dan brosur pada kemasan sebelum menyuntikkan Recormon. Penyedia layanan kesehatan Anda akan menunjukkan kepada Anda cara untuk menyiapkan dan menyuntikkan Recormon secara tepat sebelum Anda menggunakannya untuk pertama kali. Jangan menyuntikkan secara mandiri kecuali Anda sudah terlatih. Konsultasikan kepada penyedia layanan kesehatan Anda jika Anda membutuhkan informasi lebih lanjut.

Recormon dapat digunakan melalui 2 cara, dokter Anda akan menentukan cara yang tepat untuk Anda:

- Pemberian secara intravena (melalui vena atau akses vena), hanya boleh dilakukan oleh tenaga kesehatan profesional.
- Pemberian secara subkutan (di bawah kulit).

Sebelum Anda memulai

- **Jangan** melepas tutup jarum suntik sampai Anda siap untuk menyuntikkan Recormon.
- **Jangan** mencoba untuk membongkar alat suntik kapan pun.
- **Jangan** menggunakan kembali alat suntik yang sama.
- **Jangan** menggunakan alat suntik jika alat telah terjatuh atau rusak.
- **Jangan** meninggalkan alat suntik tanpa pengawasan.
- Simpan alat suntik dan jarum dan tempat sampah tahan tusukan atau tempat sampah untuk benda tajam di luar jangkauan anak-anak.
- Hubungi tenaga kesehatan Anda jika Anda memiliki pertanyaan.

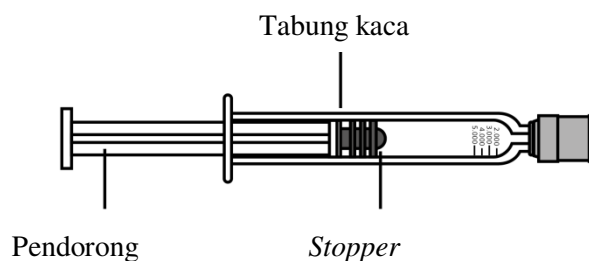
Petunjuk Penyimpanan

- Simpan alat suntik yang tidak terpakai di dalam kemasan asli dan simpan di dalam lemari pendingin pada suhu 2°C sampai 8°C.
- Jauhkan alat suntik Anda dari sinar matahari langsung.
- **Jangan** dibekukan.
- **Jangan** menggunakan alat suntik jika alat dalam keadaan beku.
- Selalu jaga alat suntik dalam keadaan kering.

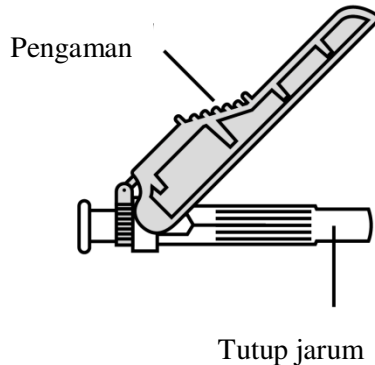
Perlengkapan yang diperlukan untuk melakukan penyuntikan Anda

Terdapat di dalam kemasan:

- Alat suntik siap pakai/*pre-filled syringe* Recormon.



- Jarum suntik 27G atau 30G (tergantung dari kekuatan dosis obat yang diresepkan) dengan pengaman (digunakan untuk persiapan, penentuan dosis, dan penyuntikan obat).



Catatan: Setiap kemasan mengandung antara 1 alat suntik/1 jarum, 4 alat suntik/4 jarum, atau 6 alat suntik/6 jarum.

- Petunjuk Penggunaan dan brosur

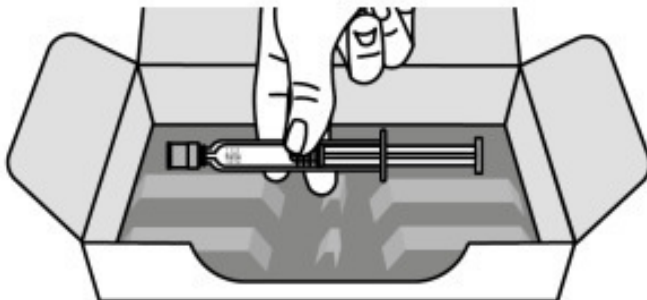
Tidak terdapat di dalam kemasan:

- 1 penyeka alkohol.
- 1 bantalan steril kering.
- 1 tempat sampah tahan tusukan atau tempat sampah untuk benda tajam untuk pembuangan tutup karet, tutup jarum, dan alat suntik bekas pakai secara aman.

Persiapan penyuntikan

- 1 Lakukan prosedur pada permukaan yang rata, bersih, dan dengan pencahayaan yang baik.
 - Ambil kemasan berisi alat suntik dan jarum dari lemari pendingin
- 2 Pastikan kemasan tidak rusak dan tanggal kedaluwarsa pada kemasan belum lewat.
 - **Jangan** menggunakan produk jika tanggal kedaluwarsa sudah lewat, jika alat suntik terjatuh atau rusak, atau jika kemasan tampak telah rusak. Pada kasus ini, lanjutkan ke *langkah 19* dan hubungi penyedia layanan kesehatan Anda.
- 3 Ambil satu alat suntik dari kemasan dan satu jarum dari kotak jarum. Hati-hati saat mengambil alat suntik. Pastikan Anda selalu memegang alat suntik dengan cara seperti yang ditunjukkan pada gambar berikut.
 - **Jangan** membalik kemasan untuk melepas alat suntik.
 - **Jangan** memegang alat suntik pada piston atau tutup jarum.

Perhatikan: Jika Anda memiliki beberapa kemasan, kembalikan kemasan dengan sisa alat suntik dan jarum ke lemari pendingin



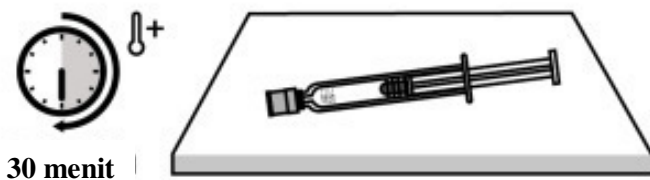
4 Periksa alat suntik dan jarum secara saksama

- Periksa apakah ada kerusakan pada alat suntik dan jarum. **Jangan** menggunakan alat suntik jika Anda telah menjatuhkannya atau ada bagian dari alat suntik yang tampak rusak.
- Periksa tanggal kedaluwarsa pada alat suntik dan jarum. **Jangan** menggunakan alat suntik atau jarum jika tanggal kedaluwarsa sudah lewat.
- Periksa cairan di dalam alat suntik. Cairan harus jernih dan tidak berwarna. **Jangan** menggunakan alat suntik jika cairan tampak keruh, berubah warna, atau mengandung partikel-partikel.

5 Letakkan alat suntik pada permukaan yang rata dan bersih.

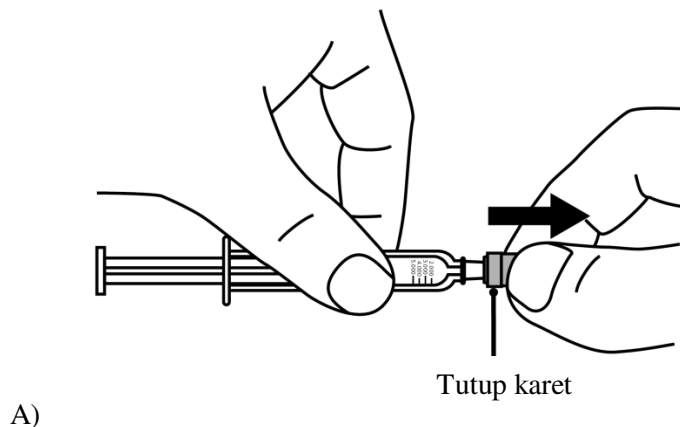
- Sisihkan alat suntik selama 30 menit agar alat suntik dapat menghangat dengan sendirinya mengikuti suhu ruangan. Pastikan tutup jarum terpasang selama alat suntik menghangat.
- **Jangan** mempercepat proses penghangatan dengan cara apa pun, dan **jangan** meletakkan alat suntik di dalam *microwave* atau air hangat.

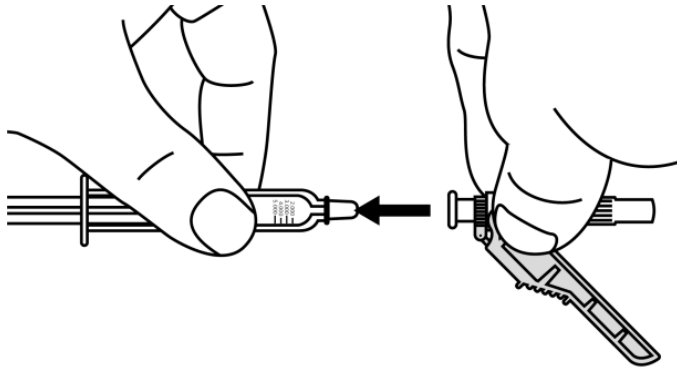
***Perhatikan:** Jika alat suntik tidak mencapai suhu ruangan, hal ini dapat menyebabkan penyuntikan terasa tidak nyaman dan menambah kesulitan saat mendorong piston.*



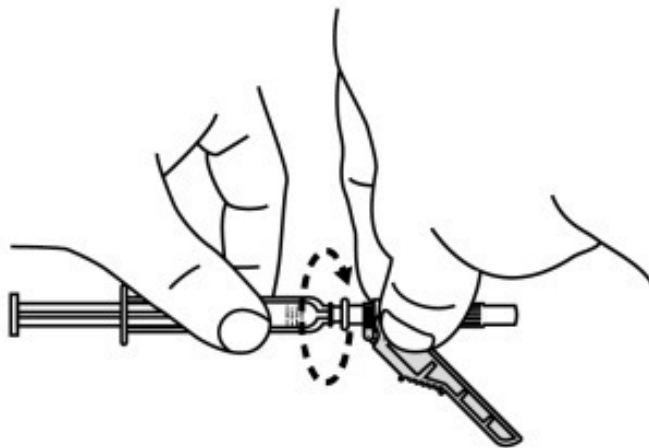
6 Pasang jarum pada alat suntik.

- Lepaskan jarum dari kemasannya.
- Tarik tutup karet dari ujung alat suntik (A).
- Buang tutup karet ke dalam wadah tahan tusukan atau benda tajam secepatnya.
- **Jangan** menyentuh ujung alat suntik.
- **Jangan** mendorong atau menarik piston.
- Pegang alat suntik pada tabungnya dan pasang jarum ke alat suntik (B).
- Putar secara lembut sampai jarum terpasang sepenuhnya (C)



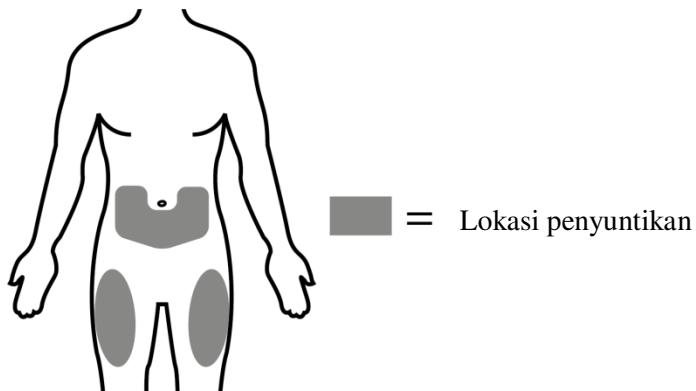


B)



C)

- 7 Letakkan alat suntik pada permukaan yang rata dan bersih sampai siap digunakan.
- 8 Cuci tangan Anda dengan air dan sabun.
- 9 Pilih lokasi penyuntikan:
 - Lokasi penyuntikan yang direkomendasikan adalah pada bagian atas paha Anda atau bagian bawah perut Anda di bawah pusar. **Jangan** menyuntikkan pada daerah berjarak 5 cm di sekitar pusar Anda.
 - Pilih lokasi penyuntikan yang berbeda untuk setiap suntikan baru.
 - **Jangan** menyuntikkan pada tahi lalat, bekas luka, memar, atau daerah dengan kulit yang terasa nyeri, berwarna kemerahan, keras, atau tidak utuh.
 - **Jangan** menyuntikkan ke dalam vena atau otot.



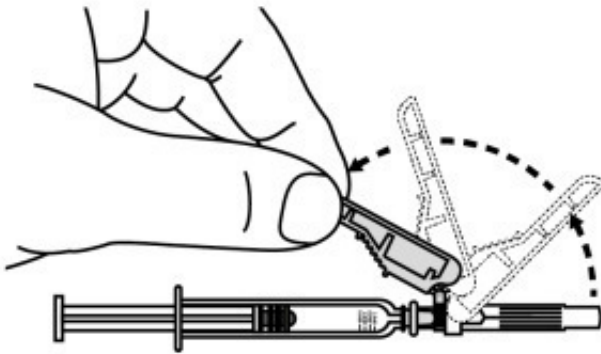
10 Usap lokasi penyuntikan dengan penyeka alkohol dan biarkan sampai kering selama 10 detik.

- **Jangan** mengipasi atau meniup daerah yang sudah dibersihkan.
- **Jangan** menyentuh kembali lokasi penyuntikan sebelum dilakukan penyuntikan.



Pemberian suntikan secara subkutan

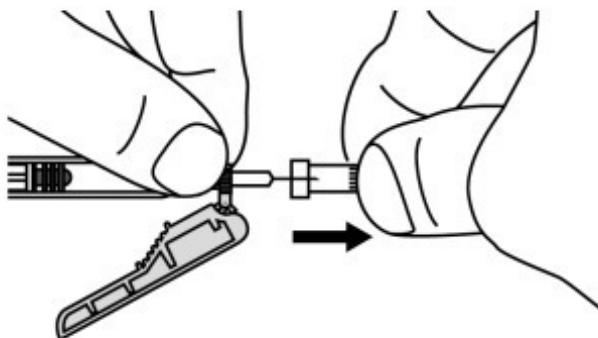
11 Lepaskan pengaman dari jarum suntik ke arah tabung alat suntik.



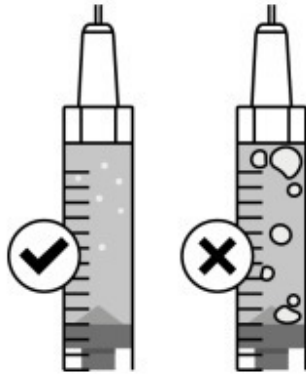
12 Pegang alat suntik dan jarum secara erat pada bagian pusat dan secara hati-hati lepaskan tutup jarum suntik dari alat suntik. Pakai alat suntik dalam waktu 5 menit sejak tutup dilepaskan; jika tidak, jarum dapat tersumbat.

- **Jangan** memegang piston saat Anda melepaskan tutup jarum.
- **Jangan** menyentuh jarum setelah melepaskan tutup jarum.
- **Jangan** menutup jarum kembali.

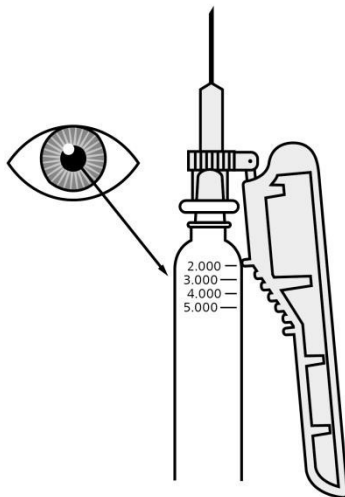
Buang tutup jarum ke wadah benda tajam secepatnya.



- 13 Pegang alat suntik dengan posisi jarum mengarah ke atas. Hilangkan gelembung udara dengan cara mengetuk secara lembut tabung alat suntik dengan jari tangan Anda sampai gelembung udara naik ke bagian atas alat suntik. Lalu, dorong piston secara perlahan ke atas untuk mendorong gelembung udara keluar dari alat suntik.



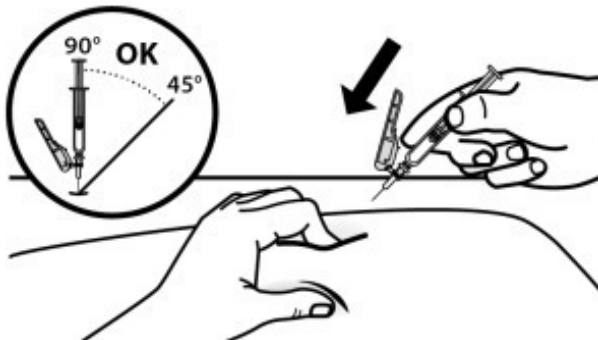
- 14 Sesuaikan dengan dosis yang diresepkan untuk Anda dengan mendorong piston secara perlahan.



- 15 Cubit lokasi penyuntikan dan tusukkan jarum searah sudut 45° sampai 90° secara cepat dan pasti.

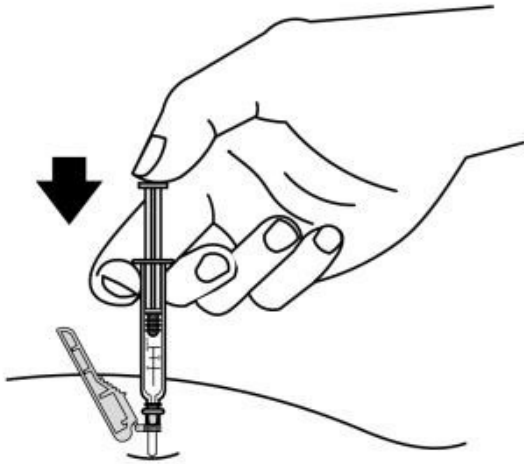
- **Jangan** menyentuh piston saat menusukkan jarum ke dalam kulit
- **Jangan** menusukkan jarum melalui pakaian.

Saat jarum telah ditusukkan, lepas cubitan dan pegang alat suntik secara erat.



16 Secara perlahan suntikkan dosis yang telah diresepkan dengan mendorong piston secara lembut sampai habis

- Lepaskan jarum dan alat suntik dari lokasi penyuntikan searah sudut saat ditusukkan.



Setelah penyuntikan

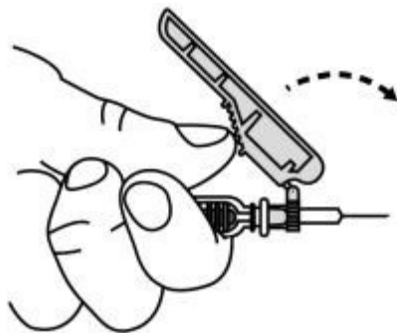
17 Ada kemungkinan terjadi sedikit perdarahan pada lokasi penyuntikan. Anda dapat menekan lokasi penyuntikan dengan bantalan steril kering. **Jangan** menggosok lokasi penyuntikan.

- Jika diperlukan, Anda dapat menutup lokasi penyuntikan dengan perban kecil.
- Jika terjadi kontak kulit dengan obat, cuci daerah yang terkena obat dengan air.

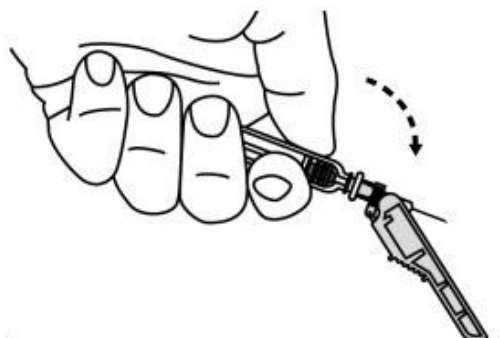
18 Dorong pengaman ke depan searah sudut 90°, menjauh dari tabung alat suntik (A).

Pegang alat suntik dengan satu tangan, tekan pengaman ke bawah ke arah permukaan datar secara cepat dan pasti sampai Anda mendengar bunyi “klik” (B).

- Jika Anda tidak mendengar bunyi klik, periksa apakah jarum telah tertutup sepenuhnya oleh pengaman.
- Selalu jaga jari-jari tangan Anda di belakang pengaman dan jauh dari jarum suntik.



A)



B)

19 Masukkan alat suntik bekas pakai Anda ke dalam tempat sampah benda tajam segera setelah digunakan.

- **Jangan** mencoba untuk melepaskan jarum suntik bekas pakai dari alat suntik.
- **Jangan** menutup kembali jarum suntik dengan tutupnya.
- **Jangan** membuang alat suntik ke limbah rumah tangga.

Penting: Selalu simpan tempat sampah benda tajam jauh dari jangkauan anak-anak.

Petunjuk Penggunaan hanya untuk tenaga kesehatan

Petunjuk Penggunaan berikut menjelaskan cara untuk melakukan penyuntikan Recormon secara intravena. Pastikan Anda membaca, mengerti, dan mengikuti Petunjuk Penggunaan dan brosur pada kemasan sebelum menyuntikkan Recormon.

Pemberian suntikan secara intravena

Persiapan penyuntikan: ikuti langkah 1 sampai dengan 8

- 9 Pilih vena. Ganti vena setiap melakukan penyuntikan untuk mencegah nyeri di satu tempat.
 - **Jangan** menyuntikkan ke dalam daerah yang merah atau bengkak.
 - **Jangan** menyuntikkan ke dalam otot.

Bersihkan kulit di atas vena dengan penyeka alkohol dan biarkan mengering.

- **Jangan** mengipasi atau meniup daerah yang telah dibersihkan.
- **Jangan** menyentuh kembali lokasi penyuntikan sebelum melakukan penyuntikan.

- 10 Siapkan alat suntik dan jarumnya: ikuti langkah 11 sampai dengan 14

- 15 Tusukkan jarum ke dalam vena.

- **Jangan** memegang atau mendorong piston saat menusukkan jarum.

- 16 Secara perlahan suntikkan dosis yang telah diresepkan dengan cara mendorong piston secara lembut sampai habis. Lepaskan jarum dan alat suntik dari lokasi penyuntikan searah sudut saat ditusukkan.

Setelah penyuntikan: ikuti langkah 17 sampai dengan 19

Pemberian suntikan secara intravena lewat akses vena

Persiapan penyuntikan: ikuti langkah 1 sampai dengan 8.

- 9 Bersihkan kulit di atas akses vena dengan penyeka alkohol dan biarkan mengering. Bersihkan akses vena sesuai dengan arahan dari penyedia.
 - **Jangan** mengipasi atau meniup daerah yang telah dibersihkan.
 - **Jangan** menyentuh kembali lokasi penyuntikan sebelum melakukan penyuntikan.

- 10 Siapkan alat suntik dan jarumnya: ikuti langkah 11 sampai dengan 14.

- 15 Tusukkan jarum ke dalam akses vena (ikuti petunjuk dari penyedia akses vena)

- **Jangan** memegang atau mendorong piston saat menusukkan jarum.

- 16 Secara perlahan suntikkan dosis yang telah diresepkan dengan cara mendorong piston secara lembut sampai habis. Lepaskan jarum dan alat suntik dari lokasi penyuntikan searah sudut saat ditusukkan.

Setelah penyuntikan: ikuti langkah 17 sampai dengan 19.

<u>Prepared by:</u> Name: Digitally signed by syafarif DN: cn=syafarif, Signature email=fairuz_nabilah.syarafina@roche.com Date: 2020.07.28 10:00:24 +07'00' Date:	<u>Reviewer 1 (Regulatory):</u> Name: Signature: andarin Date: Digitally signed by andarin DN: cn=andarin, email=andarin.2020.07.28.10.17.23+07'00' Date: 2020.07.28 10:17:23 +07'00'
---	---