

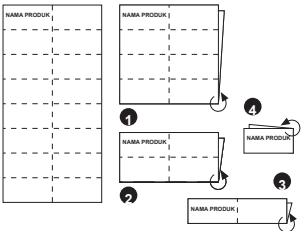
FINAL ARTWORK



Leaflet Epoetin Alfa

1KPE00900

Replace Code:
N/A



Information

Size : 180 x 200 mm
Language : English - Indonesia
Colour : Black
Paper : HVS 60 g/m²

Black Barmark

Font Type and Size :

Generic Name : Myriad Web Bold, 18.21 pt
Other Text : Helvetica, 5 pt

Change History:

1KPE00900 : New Document

Received by : GRA/FTI
Date : 23 Dec 2022

Injection

Composition
Each mL of solution contains:
Epoetin alfa (recombinant human erythropoietin)3000 IU
Epoetin alfa (recombinant human erythropoietin)2000 IU

Description
Epoetin is a purified glycoprotein, which stimulates erythropoiesis. It is produced from mammalian cells into which the gene coding for human erythropoietin has been inserted. Epoetin has the same biological effects as endogenous erythropoietin. This product is a sterile, colourless liquid in a 0.25% buffered human serum albumin solution, with pH 6.9 ± 0.5, for intravenous (IV) or subcutaneous (SC) administration.

Pharmacology
Erythropoietin is a hormone, which stimulates the terminal differentiation of erythroid progenitors [Burst-forming-unit-erythroid (BFU-E) and Colony-forming-unit-erythroid (CFU-E)] to mature erythrocytes leading eventually to an increase in red cell mass. Erythropoietin not only induces differentiation of erythroid progenitors but also maintain their viability. Epoetin is used in the treatment of anaemia caused by a relative or absolute deficiency of the hormone, especially in chronic renal failure.The biological efficacy of epoetin has been demonstrated after IV and SC administration in various animal models in vivo (normal and uremic rats, polycythaemic mice, dogs). After administration of epoetin, the number of erythrocytes, the Hb values and reticulocyte counts increased as well as the Fe-incorporation rate. Investigations in cell cultures of human bone marrow cells showed that epoetin stimulated erythropoiesis specifically and does not affect leucopoiesis. Cytotoxic actions of epoetin on bone marrow or on human skin cells were not detected. After single-dose administration of epoetin, no effects on behaviour or locomotors activity office and circulatory or respiratory function of dogs were observed. There are no indications of development of neutralizing antibodies to epoetin in humans.

Pharmacokinetics
Pharmacokinetic investigations in healthy volunteers and renal failure patients show that the half-life of IV administered epoetin is between 4 and 12 hrs and that the distribution volume corresponds to 1-2 times the plasma volume. Analogous result has been found in animal experiments in uremic and normal rats. After SC administration of epoetin to uremic patients, the protracted absorption results in a serum concentration plateau, whereby the maximum concentration is reached after an average of 12-28 hrs. The terminal half-life is higher than after IV administration, with an average of 13-28 hrs. Bioavailability of epoetin after SC administration is between 23% and 42% as compared with IV administration.

Indications
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.

Contraindications
1. Uncontrolled severe hypertension.
2. Known hypersensitivity to mammalian cell-derived products.
3. Known hypersensitivity to human albumin.

Warnings and precautions
Warnings
Misuse by healthy persons (e.g., for doping) may lead to an excessive increase of hematocrit. This may be associated with life-threatening complications of the cardiovascular system.

Precautions
1. Since anaphylactic reactions were observed in isolated cases, it is recommended that the 1st dose be administered under medical supervision.
2. Erythropoietin should be used with caution in the presence of refractory anaemia with excess blasts in transformation, epilepsy, thrombocytosis, and chronic liver failure.
3. Folic acid and vitamin B12 deficiencies should be ruled out as they reduce the effectiveness of erythropoietin.
4. Severe aluminium overload due to treatment of renal failure may compromise the effectiveness of erythropoietin.
5. The indication for erythropoietin 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.
6. Serum potassium and phosphate levels should be monitored regularly during erythropoietin therapy. Potassium elevation has been reported in few uremic patients receiving erythropoietin, though causality has not been established. If an elevated or rising serum potassium level is observed, then consideration should be given to cease erythropoietin administration until the level has been corrected.
7. **Use in pregnancy and lactation** :animal studies revealed that no teratogenic effects occur under therapeutic conditions. There is no adequate experience in human pregnancy and lactation. Erythropoietin should only be used during pregnancy and lactation if the potential benefit justifies the potential risk.

Drug interactions
There are no known clinically significant interactions, but the effect of erythropoietin may be potentiated by the simultaneous therapeutic administration of a haematinic agent such as ferrous sulphate when a deficiency state exists.

Adverse reactions
1. **Cardiovascular system:**
Anaemic patients with chronic renal failure: The most frequent adverse reaction during treatment with erythropoietin is an inase in blood pressure or aggravation of existing hypertension, especially in cases of rapid PVC increase. These increases in blood pressure can be treated with drugs. If blood pressure rises cannot be controlled by drug therapy, a transient interruption of erythropoietin therapy is recommended. Particularly at the beginning of therapy, regular monitoring of hypertensive crisis with encephalopathy-like symptom (e.g. headaches

and confused state, sensorimotor disorders, e.g. speech disturbance or impaired gait, up to tonoclonic seizures) may occur, also 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.

2. **Blood:**
Anaemic patients with chronic renal failure: There may be a moderate, dose dependent rise in the platelet count within the normal range during treatment with erythropoietin especially after IV administration. This regresses during the course of continued therapy. Development of thrombocytosis is very rare. It is recommended that the platelet count is regularly monitored during the first 8 weeks of therapy. Frequently, an increase in the heparin dose during haemodialysis is required as a result of the increased hematocrit. Occlusion of the dialysis system is possible if heparinisation is not optimum. Shunt thromboses may occur, especially in patients who have a tendency to hypotension or whose arteriovenous fistula exhibit complications (e.g. stenoses, aneurysms). Early shunt revision on thrombosis prophylaxis by administration of acetylsalicylic acid, for example, is recommended in these patients. In most cases, a fall in serum ferritin values simultaneous with a rise in a hematocrit is observed. Therefore, oral iron substitution of 200 mg Fe²⁺/day is recommended in all patients with serum ferritin values < 100 µg/L or transferrin saturation < 20%. In isolated cases, transient increases in serum potassium and phosphate levels have been observed. These parameters should be monitored regularly.
3. **Others:**
Rarely, skin reactions, e.g. rash, pruritus, urticaria, headache, arthralgias, nausea, oedema, fatigue, diarrhea, vomiting or injection site reactions may occur. In isolated cases, anaphylactic reactions have been reported. However, in controlled clinical studies no increased incidence of hypersensitivity reactions was found.

Known symptoms of overdosage and particulars of treatment
Response to erythropoietin is dose related and individualized. Therapeutic response to excessive doses may lead to hypertension. Phlebotomy may be performed if excessively high haemoglobin levels occur.

Dosage and administration
Treatment of anaemic patients with chronic renal failure:
The solution can be administered IV or SC.
In case of IV administration, the solution should be injected over approximately 2 min, e.g. in haemodialysis patients via the arteriovenous fistula at the end of dialysis.
For non-haemodialyzed patients, SC administration should always be preferred in order to avoid puncture of peripheral veins.
The aim of treatment is to increase the hematocrit to 30-35% whereby the weekly increase should at least 0.5%. A value of 35% should not be exceeded. In the presence of hypertension or existing cardiovascular, cerebrovascular or peripheral vascular diseases, the weekly increase in the hematocrit and the target hematocrit should be determined individually taking into account of the clinical picture. In some patients, the optimum hematocrit may be < 30%.

Treatment with **Epoetin Alfa** is divided into 2 stages:
Correction phase:
The initial dosage for the patients receiving haemodialysis is 100-150 IU/kg/week divided in 2-3 dosages. If hematocrit increase is not as expected (<0.5%/week), the dosage can be changed after 4 weeks of initial treatment to increase the dose 15-30 IU/kg/week, but not more than 30 IU/kg/week. Non dialysis patient: 100 IU/kg/week divided in 3 dosages.
Maintenance phase:
To maintain a hematocrit of between 30% and 35%, the dosage should be 50-150 IU/Kg/week divided in 2-3 dosages (reduced to 2/3 of the previously administered amount). The hematocrit should be monitored once every 2-4 weeks so as to adjust the dosage to maintain hematocrit at the proper level as well as to avoid erythropoiesis to be formed too quickly.
Treatment with **Epoetin Alfa** is normally a long-term therapy. It can, however, be interrupted, if necessary, at any time. Patients with CRF not on dialysis dose must also be individualized.

Administration instructions:
1. Do not shake. It is not necessary to shake Epoetin Alfa. Prolonged vigorous shaking may denature any glycoprotein, rendering it is biologically inactive.
2. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Only solutions which are clear or slightly opalescent, colourless and practically free of visible particles may be injected. To avoid incompatibility or loss of activity: do not administer by intravenous infusion or in conjunction with other drug solutions.

Storage
Store in refrigerator, at 2-8°C. Protect from light. Do not freeze or shake.

Presentation
Box of 10 pre-filled syringes of 2000 IU/mL
Box of 1 pre-filled syringe of 2000 IU/mL
Box of 10 pre-filled syringes of 3000 IU/mL
Box of 1 pre-filled syringe of 3000 IU/mL

Reg. No. XXXXXXXXXX (Epoetin Alfa 2000 IU)
Reg. No. XXXXXXXXXX (Epoetin Alfa 3000 IU)

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY.
Keep out of reach of children.

Manufactured by:
PT KALBIO GLOBAL MEDIKA, Bekasi - Indonesia

For:
PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi - Indonesia

Injeksi

Komposisi
Setiap mL larutan mengandung:
Epoetin alfa (recombinant human erythropoietin)3000 IU
Epoetin alfa (recombinant human erythropoietin)2000 IU

Deskripsi
Epoetin adalah glikoprotein murni, yang menstimulasi proses eritropoiesis. Epoetin diproduksi dari sel mamalia yang telah dimasukkan koding gen eritropoietin manusia. Epoetin memiliki efek biologis yang sama dengan eritropoietin endogen. Epoetin Alfa merupakan produk steril, tidak berwarna, cairan dalam 0,25% albumin serum manusia, dengan pH 6,9 ± 0,5 , untuk diberikan melalui jalur intravena (IV) atau subkutan (SC).

Farmakologi
Eritropoietin adalah hormon, yang menstimulasi diferensiasi tahap akhir dari progenitor eritroid [Burst-forming-unit-erythroid (BFU-E) dan Colony-forming-unit-erythroid (CFU-E)] untuk mematangkan sel eritrosit yang pada akhirnya akan meningkatkan massa sel darah merah. Eritropoietin tidak hanya menginduksi diferensiasi dari progenitor eritroid tetapi juga memelihara viabilitasnya. Epoetin digunakan dalam terapi anemia yang diakibatkan karena defisiensi hormon yang bersifat relatif atau absolut, terutama pada penyakit ginjal kronis. Efikasi biologis dari epoetin terlihat setelah pemberian secara IV atau SC pada berbagai hewan coba secara *in vivo* (tikus sehat dan uremik, mencit polisitemia, anjing). Setelah administrasi epoetin, sejumlah eritrosit, nilai Hb dan hitung retikulosit meningkat, demikian pula dengan laju penyatuan Fe. Penelitian pada sel kultur dari sumsum tulang manusia menunjukkan bahwa epoetin menstimulasi secara spesifik proses eritropoiesis dan tidak memiliki dampak pada leukopoiesis. Efek sitotoksik epoetin terhadap sumsum tulang atau sel kulit manusia tidak terdeteksi. Setelah pemberian epoetin dosis tunggal, tidak terdapat pengaruh terhadap perilaku atau aktivitas lokomotor pada tikus dan fungsi sirkulasi atau pemapasan pada anjing yang diobservasi. Tidak ada indikasi terhadap perkembangan netralisasi antibodi pada epoetin manusia.

Farmakokinetik
Investigasi farmakokinetik pada relawan sehat dan pasien gangguan fungsi ginjal menunjukkan bahwa waktu paruh dari pemberian epoetin secara IV adalah antara 4 dan 12 jam dan volume distribusi sebesar 1-2 kali volume plasma. Hasil analog terlihat pada eksperimen hewan uremik dan tikus sehat. Setelah administrasi epoetin terhadap pasien uremik secara SC, absorpsi berkelanjutan menghasilkan konsentrasi serum yang stabil, sedangkan konsentrasi maksimal dicapai setelah rerata waktu 12-28 jam. Waktu paruh terminal lebih tinggi setelah pemberian secara IV, yaitu rata-rata sebesar 13 - 28 jam. Bioavailabilitas epoetin setelah administrasi SC adalah antara 23% dan 42% apabila dibandingkan dengan administrasi IV.

Indikasi
Terapi anemia pada penyakit ginjal kronis (anemia renal) pada pasien dialisis. Terapi simtomatik anemia renal pada pasien yang belum memasuki stadium dialisis.

Kontraindikasi
1. Hipertensi berat yang tidak terkontrol.
2. Diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap produk yang bersumber dari sel mamalia.
3. Diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap albumin manusia.

Peringatan dan perhatian
Peringatan
Penyalahgunaan oleh orang sehat (misalnya sebagai doping) dapat memicu peningkatan hematokrit secara berlebihan. Hal ini dapat menyebabkan komplikasi dari sistem kardiovaskular yang mengancam jiwa.

Perhatian
1. Karena reaksi anafilaksis pernah terjadi pada kasus yang terisolasi, direkomendasikan bahwa pemberian dosis pertama sebaiknya berada dibawah supervisi dokter.
2. Eritropoietin harus digunakan secara hati-hati pada kasus anemia refrakter dengan kelebihan sel blast pada proses transformasi, epilepsi, trombotosis dan penyakit hati kronis.
3. Defisiensi asam folat dan vitamin B12 harus diatasi terlebih dahulu karena dapat menurunkan efektivitas terapi eritropoietin.
4. Kelebihan aluminium derajat berat dikarenakan terapi gagal ginjal dapat mengganggu efektivitas terapi eritropoietin.
5. Indikasi terapi eritropoietin pada pasien nefrosklerotik yang belum menjalani dialisis harus ditegakkan secara individual sebagai kemungkinan percepatan progresivitas kerusakan ginjal yang tidak dapat ditegakkan secara pasti.
6. Kadar kalium dan fosfat serum harus dimonitor secara teratur selama terapi eritropoietin. Peningkatan kadar kalium pernah dilaporkan pada beberapa pasien uremik yang mendapatkan terapi eritropoietin, meskipun penyebab pastinya belum diketahui. Apabila terjadi peningkatan kadar kalium serum, pertimbangkan menghentikan pemberian eritropoietin hingga kadarnya telah dikoreksi.
7. Penggunaan pada kehamilan dan menyusui: pada penelitian hewan tidak menunjukkan adanya efek teratogenik selama terapi eritropoietin. Tidak ada pengalaman yang memadai saat diberikan pada manusia yang hamil dan menyusui. Penggunaan eritropoietin selama kehamilan dan menyusui hanya apabila manfaat yang didapat melebihi potensi risiko yang mungkin terjadi.

Interaksi obat
Tidak diketahui interaksi klinis yang signifikan, akan tetapi efek eritropoietin dapat dipotensiasi oleh terapi simultan dari obat-obatan hematinik seperti Fe sulfat pada kondisi defisiensi besi.

Efek Samping
1. **Sistem kardiovaskular:**
Pasien anemia dengan penyakit ginjal kronis: efek samping yang paling sering terjadi selama terapi eritropoietin adalah peningkatan tekanan darah atau perburukan hipertensi yang sudah ada, terutama pada kasus terjadinya peningkatan PVC yang cepat. Peningkatan tekanan darah dapat diatasi dengan pemberian obat. Apabila peningkatan tekanan darah tidak dapat ditangani dengan obat maka penghentian sementara terapi eritropoietin sebaiknya dilakukan. Khusus pada awal terapi

eritropoietin, terjadinya krisis hipertensi dengan simtom yang menyerupai ensefalopati (seperti sakit kepala dan keadaan bingung, gangguan sensorotorik seperti gangguan bicara, hingga kejang toniklonik) dapat terjadi, juga pada pasien dengan tekanan darah normal dan di bawah normal. Kondisi ini membutuhkan perhatian segera dari dokter dan petugas medis rawat intensif. Perhatian khusus harus diberikan pada kondisi sakit kepala migrain yang terjadi secara tiba-tiba dan harus dianggap sebagai tanda peringatan.

2. **Darah:**
Pasien anemia dengan penyakit ginjal kronis: Mungkin terdapat peningkatan ringan dari hitung trombosit yang masih dalam batas normal bergantung besaran dosis yang diberikan selama terapi eritropoietin khususnya setelah pemberian secara IV. Kondisi ini akan semakin berkurang sejalan dengan terapi yang diberikan secara kontinyu. Kejadian trombotosisis sangatlah jarang. Hitung jumlah trombosit direkomendasikan secara teratur pada 8 minggu pertama terapi. Seringkali, peningkatan dosis heparin selama prosedur hemodialisis dibutuhkan sebagai dampak dari peningkatan hematokrit. Terjadinya sumbatan pada sistem dialisis mungkin dapat terjadi apabila proses heparinisasi tidak terjadi secara optimal. Trombosis *shunt* dapat terjadi, terutama pada pasien yang memiliki tendensi hipotensi atau terdapat komplikasi fistula arterivena (misalnya stenosis, aneurisma). Revisi *shunt* secara dini sebagai profilaksis trombotosis misalnya dengan pemberian asam asetilsalisilat direkomendasikan pada kelompok pasien ini. Pada sebagian besar kasus, penurunan serum ferritin secara simultan dengan peningkatan kadar hematokrit pernah terlihat. Oleh sebab itu, substitusi melalui pemberian Fe oral sebesar 200 mg Fe²⁺/hari direkomendasikan pada semua pasien dengan nilai ferritin serum < 100 µg/L atau saturasi transferrin < 20%. Pada kasus yang terisolasi, peningkatan sementara dari kadar kalium serum dan fosfat pernah terlihat. Parameter tersebut oleh karenanya sebaiknya dimonitor secara teratur.

3. **Lainnya:**
Jarang terjadi, dapat muncul berupa reaksi kulit seperti kemerahan, pruritus, urtikaria, sakit kepala, atralgia, mual, edema, letih, diare, muntah, atau reaksi pada tempat injeksi. Pada kasus yang terisolasi, reaksi anafilaksis pernah dilaporkan. Meskipun demikian, pada uji klinik dengan kontrol tidak dijumpai peningkatan insiden dari reaksi hipersensitivitas.

Simtom overdosis yang diketahui dan penanganannya
Respon terhadap dosis eritropoietin berkorelasi dengan dosis dan bersifat individu. Respon terapi terhadap dosis yang berlebihan dapat memicu terjadinya hipertensi. Flebotomi dapat dilakukan apabila terjadi peningkatan kadar hemoglobin yang tinggi.

Dosis dan administrasi
Terapi pada pasien anemia dengan penyakit ginjal kronis
Larutan dapat diberikan secara IV atau SC. Pada administrasi secara IV, larutan sebaiknya disuntikkan selama dalam waktu lebih dari 2 menit, misalnya pada pasien hemodialisis melalui fistula arterivena pada akhir sesi dialisis. Pada pasien non hemodialisis, administrasi SC sebaiknya dipilih untuk menghindari tusukan pada vena perifer. Tujuan terapi adalah untuk meningkatkan hematokrit menjadi 30-35% adapun peningkatan setiap minggu minimal sebesar 0,5%. Angka 35% ini sebaiknya tidak dilewati. Apabila dijumpai hipertensi atau adanya penyakit kardiovaskular, serebrovaskular atau pembuluh darah perifer, peningkatan minggu dari hematokrit dan target hematokrit sebaiknya ditetapkan secara individual dengan mempertimbangkan kondisi klinis pasien. Pada beberapa pasien, kadar hematokrit optimum dapat <30%.
Terapi **Epoetin Alfa** dibagi menjadi 2 fase:
Fase koreksi:
Dosis awal untuk pasien hemodialisis adalah 100-150 IU/kg/minggu yang dibagi dalam 2-3 dosis. Apabila kadar peningkatan hematokrit tidak seperti yang ditargetkan (<0,5 %/minggu), dosis dapat diubah setelah 4 minggu sejak pemberian dosis awal. Dosis yang ditambahkan adalah sebesar 15-30 IU/kg/minggu, akan tetapi tidak melebihi 30 IU/kg/minggu. Pada pasien non dialisis: 100 IU/kg/minggu dibagi dalam 3 dosis.
Fase pemeliharaan:
Untuk mempertahankan kadar hematokrit antara 30% dan 35%, dosis yang diberikan adalah sebesar 50-150 IU/kg/minggu dibagi dalam 2-3 dosis (berkurang menjadi 2/3 dari dosis yang sebelumnya diberikan). Kadar hematokrit sebaiknya dimonitor setiap 2-4 minggu sehingga dosis dapat disesuaikan untuk mempertahankan kadar hematokrit yang semestinya untuk menghindari terjadinya proses eritropoiesis yang terlalu cepat. Terapi dengan **Epoetin Alfa** sewajarnya merupakan terapi jangka panjang, meskipun demikian dapat diinterupsi apabila dibutuhkan kapan saja. Dosis pasien dengan tPGK non-dialisis seharusnya juga bersifat individual.

Instruksi administrasi:
1. Jangan dikocok. Epoetin Alfa tidak perlu dikocok. Guncangan kuat yang berkepanjangan dapat mendenaturasi glikoprotein, yang menyebabkan inaktivasi sifat biologisnya.
2. Sebelum diberikan kepada pasien, obat parenteral sebaiknya diinspeksi secara visual terhadap adanya partikel dan perubahan warna. Hanya larutan yang jernih, tidak berwarna dan bebas partikel yang boleh disuntikkan. Untuk menghindari inkompatibilitas atau hilangnya aktivitas: jangan diberikan melalui infus intravena atau bersamaan dengan obat lain.

Penyimpanan
Simpan dalam lemari pendingin, pada suhu 2-8°C. Hindari dari paparan sinar. Jangan dibekukan atau dikocok.

Kemasan
Boks 10 *pre-filled syringes* 2000 IU/mL
Boks 1 *pre-filled syringe* 2000 IU/mL
Boks 10 *pre-filled syringes* 3000 IU/mL
Boks 1 *pre-filled syringe* 3000 IU/mL

No. Reg. XXXXXXXXXX (Epoetin Alfa 2000 IU)
No. Reg. XXXXXXXXXX (Epoetin Alfa 3000 IU)

HARUS DENGAN RESEP DOKTER.
Jauhkan dari jangkauan anak.

Diproduksi oleh:
PT KALBIO GLOBAL MEDIKA, Bekasi - Indonesia

Untuk:
PT KALBE FARMA Tbk., Bekasi - Indonesia