Biopoin 1.000 I.E./0,5 ml-Injektionslösung in Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Fertigspritze enthält 1.000 Internationale Einheiten (I.E.) (8,3 µg) Epoetin theta in 0,5 ml Injektionslösung, entsprechend 2.000 I.E. (16,7 µg) Epoetin theta pro ml.
Epoetin theta (rekombinantes humanes Erythropoietin) wird durch rekombinante DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung (Injektionszubereitung)
Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung einer symptomatischen Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten.
- Behandlung einer symptomatischen Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Epoetin theta sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in den oben genannten Anwendungsgebieten haben.

Dosierung

Symptomatische Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz

Die Symptome einer Anämie und deren Folgen können sich aufgrund von Alter, Geschlecht und der Gesamtbelastung durch Krankheiten unterscheiden. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und des Zustandes eines jeden Patienten ist daher erforderlich. Epoetin theta sollte entweder subkutan oder intravenös angewendet werden, um den Hämoglobin-Spiegel auf nicht mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) zu erhöhen.
Aufgrund intraindividueller Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten einzelne Hämoglobin-Werte über und unter dem gewünschten Hämoglobin-Spiegel beobachtet werden. Hämoglobin-Schwankungen sollten mittels Dosisanpassung unter Berücksichtigung eines Hämoglobin-Zielbereichs von 10 g/dl (6,21 mmol/l) bis 12 g/dl (7,45 mmol/l) behandelt werden. Ein anhaltender Hämoglobin-Spiegel von mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine Anleitung für eine entsprechende Dosisanpassung bei Überschreiten der Hämoglobin-Werte von 12 g/dl (7,45 mmol/l) ist nachstehend beschrieben.
Ein Anstieg des Hämoglobins größer als 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb von 4 Wochen sollte vermieden werden. Falls der Anstieg des Hämoglobins größer als 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb von 4 Wochen ist oder der Hämoglobin-Spiegel 12 g/dl (7,45 mmol/l) überschreitet, sollte die Dosis um 25 bis 50% reduziert werden. Es wird empfohlen, den Hämoglobin-Spiegel bis zu seiner Stabilisierung alle 2 Wochen und anschließend in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Falls der Hämoglobin-Spiegel weiter ansteigt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis der Hämoglobin-Spiegel abzufallen beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung mit einer gegenüber der vorherigen Dosis um etwa 25% niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.
Bei Vorliegen einer Hypertonie sowie bei bestehenden kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder peripheren vaskulären Erkrankungen sollten der Anstieg des Hämoglobins und der Hämoglobin-Zielwert unter Berücksichtigung des klinischen Bildes individuell gewählt werden.
Die Behandlung mit Epoetin theta ist in 2 Phasen eingeteilt.

Korrekturphase

Subkutane Anwendung: Die Anfangsdosierung beträgt 20 I.E./kg Körpergewicht 3-mal wöchentlich. Die Dosis kann nach 4 Wochen auf 40 I.E./kg, 3-mal wöchentlich, erhöht werden, falls kein ausreichender Anstieg des Hämoglobins erreicht wird (<1 g/dl [0,62 mmol/l] innerhalb von 4 Wochen). Anschließend kann die Dosis in monatlichen Abständen weiter um jeweils 25% der vorherigen Dosis erhöht werden, bis der individuelle Hämoglobin-Zielwert erreicht ist.
Intravenöse Anwendung: Die Anfangsdosierung beträgt 40 I.E./kg Körpergewicht, 3-mal wöchentlich. Die Dosis kann, falls erforderlich, nach 4 Wochen auf 80 I.E./kg, 3-mal wöchentlich, und anschließend in monatlichen Abständen um jeweils 25% der vorherigen Dosis erhöht werden.
Für beide Arten der Anwendung sollte die Höchstdosis 700 I.E./kg Körpergewicht pro Woche nicht überschreiten.

Erhaltungsphase

Die Dosis sollte dem Bedarf entsprechend angepasst werden, um den individuellen Hämoglobin-Zielspiegel zwischen 10 g/dl (6,21 mmol/l) und 12 g/dl (7,45 mmol/l) zu halten. Dabei sollte ein Hämoglobin-Spiegel von 12 g/dl (7,45 mmol/l) nicht überschritten werden. Falls für den Erhalt des gewünschten Hämoglobin-Spiegels eine Dosisanpassung notwendig ist, wird empfohlen, die Dosis um etwa 25% anzupassen.
Subkutane Anwendung: Die wöchentliche Dosis kann als einmalige Injektion pro Woche oder in Form von 3 Injektionen pro Woche angewendet werden.
Intravenöse Anwendung: Bei Patienten, die unter einem 3-mal wöchentlichen Anwendungsschema stabil

sind, kann die Behandlung auf eine 2-mal wöchentliche Anwendung umgestellt werden.
Falls die Häufigkeit der Anwendung geändert wird, ist der Hämoglobin-Spiegel engmaschig zu überwachen und die Dosis falls erforderlich anzupassen.
Die Höchstdosis sollte 700 I.E./kg Körpergewicht pro Woche nicht überschreiten.
Falls Epoetin theta ein anderes Epoetin ersetzt, sollte der Hämoglobin-Spiegel engmaschig überwacht werden und die gleiche Art der Anwendung gewählt werden.
Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis von Epoetin theta angewandt wird, die eine adäquate Kontrolle der Anämiesymptome unter Beibehaltung einer Hämoglobinkonzentration unter oder bis zu 12 g/dl (7,45 mmol/l) ermöglicht.
Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Epoetin-theta-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Epoetin theta sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten

Epoetin theta sollten bei Patienten mit Anämie (z.B. Hämoglobin-Konzentration geringer als 10 g/dl [6,21 mmol/l]) subkutan angewendet werden. Die Symptome einer Anämie und deren Folgen können sich aufgrund von Alter, Geschlecht und der Gesamtbelastung durch Krankheiten unterscheiden. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und des Zustandes eines jeden Patienten ist daher erforderlich.
Aufgrund intraindividueller Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten einzelne Hämoglobin-Werte über und unter dem gewünschten Hämoglobin-Spiegel beobachtet werden. Hämoglobin-Schwankungen sollten mittels Dosisanpassung unter Berücksichtigung eines Hämoglobin-Zielbereichs von 10 g/dl (6,21 mmol/l) bis 12 g/dl (7,45 mmol/l) behandelt werden. Ein anhaltender Hämoglobin-Spiegel von mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine Anleitung für eine entsprechende Dosisanpassung bei Überschreiten der Hämoglobin-Werte von 12 g/dl (7,45 mmol/l) ist nachstehend beschrieben.
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt, unabhängig vom Körpergewicht, 20.000 I.E. und wird 1-mal wöchentlich angewendet. Falls nach 4-wöchiger Therapie der Hämoglobin-Wert um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, sollte die derzeitige Dosis beibehalten werden. Falls der Hämoglobin-Wert nicht um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, sollte eine Verdoppelung der wöchentlichen Dosis auf 40.000 I.E. erwogen werden. Falls nach weiterer 4-wöchiger Therapie der Hämoglobin-Anstieg immer noch nicht ausreichend ist, sollte eine Erhöhung der wöchentlichen Dosis auf 60.000 I.E. erwogen werden.
Die Höchstdosis sollte 60.000 I.E. pro Woche nicht überschreiten.
Falls der Hämoglobin-Wert nach 12-wöchiger Therapie nicht um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, ist ein Ansprechen unwahrscheinlich und die Behandlung sollte abgebrochen werden.
Falls der Anstieg des Hämoglobins größer als 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb von 4 Wochen ist oder der Hämoglobin-Spiegel 12 g/dl (7,45 mmol/l) überschreitet, sollte die Dosis um 25 bis 50% reduziert werden. Die Behandlung mit Epoetin theta sollte vorübergehend abgesetzt werden, falls der Hämoglobin-Spiegel 13 g/dl (8,07 mmol/l) übersteigt. Nach Absinken des Hämoglobin-Spiegels auf einen Wert von 12 g/dl (7,45 mmol/l) oder darunter sollte die Behandlung mit einer gegenüber der vorherigen Dosis um etwa 25% niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.
Die Behandlung sollte für bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie fortgesetzt werden.
Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Epoetin theta angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Biopoin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Lösung kann subkutan oder intravenös angewendet werden. Bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, ist die subkutane Anwendung zu bevorzugen, um eine Punktion peripherer Venen zu vermeiden. Falls Epoetin theta ein anderes Epoetin ersetzt, sollte die gleiche Art der Anwendung gewählt werden. Bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, sollte Epoetin theta nur subkutan angewendet werden.
Subkutane Injektionen können in das Abdomen, den Arm oder den Oberschenkel gegeben werden.
Die Injektionsstelle ist von Injektion zu Injektion zu wechseln. Die Injektion muss langsam erfolgen, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.
Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Epoetine und Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
– Unkontrollierte Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Eine Eisensupplementierung wird bei allen Patienten mit Ferritin-Serumwerten unterhalb von 100 µg/l oder

einer Transferrin-Sättigung von weniger als 20% empfohlen. Um eine effektive Erythropoiese zu gewährleisten, muss bei allen Patienten vor und während der Behandlung der Eisenstatus bestimmt werden.
Ein Nicht-Ansprechen auf die Behandlung mit Epoetin theta sollte Anlass für eine Suche nach ursächlichen Faktoren sein. Eisen-, Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Mangelzustände verringern die Wirksamkeit von Epoetinen und müssen daher korrigiert werden. Interkurrente Infektionen, entzündliche oder traumatische Vorfälle, ein okkulter Blutverlust, Hämolyse, Aluminium-Intoxikation, eine hämatologische Grunderkrankung oder eine Knochenmarkfibrose können das Ansprechen der Erythropoiese ebenfalls beeinträchtigen. Die Beurteilung sollte auch die Retikulozytenzahlen umfassen.

Erythroblastopenie (PRCA)

Wenn typische Ursachen für ein Nicht-Ansprechen ausgeschlossen wurden und bei dem Patienten ein plötzlicher Abfall des Hämoglobins zusammen mit einer Retikulopenie auftritt, sind Untersuchungen auf Anti-Erythropoietin-Antikörper und eine Knochenmarkuntersuchung zur Diagnosestellung einer Erythroblastopenie in Betracht zu ziehen. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Epoetin theta ist in Betracht zu ziehen.
Unter Erythropoietin-Therapie wurden Fälle von PRCA beschrieben, die durch neutralisierende Anti-Erythropoietin-Antikörper, einschließlich Epoetin theta, verursacht wurden. Da für diese Antikörper Kreuzreaktivität mit allen Epoetinen gezeigt wurde, sollten Patienten mit Verdacht oder Nachweis auf neutralisierende Antikörper gegen Erythropoietin nicht auf Epoetin theta umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).
Zur besseren Rückverfolgbarkeit von Epoetinen sollte der Name des verabreichten Epoetins deutlich in die Krankenakte des Patienten eingetragen werden.
Eine paradoxe Abnahme des Hämoglobins und Entwicklung einer schweren Anämie, verbunden mit niedrigen Retikulozyten-Zahlen, sollten Anlass sein, die Behandlung mit Epoetin zu unterbrechen und Untersuchungen auf Anti-Erythropoietin-Antikörper durchzuführen. Es wurde über Fälle berichtet bei Patienten mit Hepatitis C, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden und gleichzeitig Epoetine erhielten. Epoetine sind nicht zugelassen zur Behandlung einer Hepatitis-C-assoziierten Anämie.

Hypertonie

Bei Patienten, die eine Epoetin-theta-Therapie erhalten, kann es zu einer Erhöhung des Blutdrucks bzw. einer Verstärkung einer bereits bestehenden Hypertonie kommen, insbesondere zu Beginn der Behandlung.
Daher ist bei mit Epoetin theta behandelten Patienten besonders auf eine engmaschige Überwachung und Blutdruckkontrollen zu achten. Der Blutdruck muss vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung adäquat eingestellt werden, um akute Komplikationen wie eine hypertensive Krise mit Enzephalopathie-ähnlichen Symptomen (z.B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Gangstörungen) und assoziierten Komplikationen (Krampfanfälle, Schlaganfall) zu vermeiden, die auch vereinzelt bei Patienten mit ansonsten normalem oder niedrigem Blutdruck auftreten kann. Treten solche Reaktionen auf, ist eine umgehende ärztliche Behandlung und intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Auf plötzlich auftretende, heftige, migräneartige Kopfschmerzen als mögliches Warnsignal sollte besonders geachtet werden.
Blutdruckerhöhungen können eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln oder eine Dosiserhöhung einer bereits bestehenden antihypertensiven Behandlung notwendig machen. Darüber hinaus ist eine Reduktion der angewendeten Epoetin-theta-Dosis zu erwägen. Bleiben die Blutdruckwerte weiterhin erhöht, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Epoetin theta erforderlich sein. Nach erfolgreicher Blutdruckeinstellung durch eine Intensivierung der Behandlung sollte die Epoetin-theta-Therapie in reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden.

Missbrauch

Die missbräuchliche Anwendung von Epoetin theta bei gesunden Personen kann einen übermäßigen Anstieg des Hämoglobins und des Hämatokrits zur Folge haben, was zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen kann.

Besondere Patientengruppen

Wegen der begrenzten Erfahrung sind keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Epoetin theta bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und homozygoter Sichelzellanämie möglich.
In klinischen Studien hatten Patienten über 75 Jahren eine höhere Inzidenz schwerwiegender und schwerer unerwünschter Ereignisse, unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Epoetin-theta-Therapie. Darüber hinaus waren Todesfälle in dieser Patientengruppe häufiger als bei jüngeren Patienten.

Laborkontrollen

Es wird empfohlen, regelmäßig das Hämoglobin zu messen, ein komplettes Blutbild zu erstellen und Thrombozytenzählungen durchzuführen.

Symptomatische Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz

Bei nephrosklerotischen Patienten, die noch keine Dialyse erhalten, ist die Anwendung von Epoetin theta individuell abzuwägen, da die Möglichkeit einer beschleunigten Progression der Niereninsuffizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.
Während der Hämodialyse können Patienten unter Behandlung mit Epoetin theta eine intensivere gerinnungshemmende Therapie benötigen, um einem Verschluss des arterio-venösen Shunts vorzubeugen.
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die in Abschnitt 4.2 empfohlene Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration nicht überschreiten. In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignis-

se unter einer Epoetin-Therapie beobachtet, wenn Hämoglobin-Zielspiegel über 12 g/dl (7,45 mmol/l) angestrebt wurde. In kontrollierten klinischen Studien wurde kein signifikanter Nutzen für die Anwendung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobin-Konzentration über den für die Symptomkontrolle einer Anämie und zur Vermeidung von Bluttransfusionen benötigten Spiegel erhöht wurde.
Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Epoetin-theta-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, da hohe kumulative Epoetin-Dosen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse einhergehen können. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Epoetine sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Einfluß auf Tumorwachstum

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten (siehe Abschnitt 5.1).
In mehreren kontrollierten Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder eine Verminderung des Risikos einer Tumorprogression bei Patienten mit Anämie infolge einer Krebserkrankung. In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Epoetinen:

– eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren, die eine Strahlentherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielspiegel oberhalb von 14 g/dl (8,69 mmol/l) angestrebt wurde,
– ein verkürztes Gesamtüberleben und eine erhöhte Letalität aufgrund einer Krankheitsprogression nach 4 Monaten bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielwert zwischen 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l) angestrebt wurde,
– ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen, die weder eine Chemotherapie noch eine Strahlentherapie erhielten, wenn ein Hämoglobin-Zielwert von 12 g/dl (7,45 mmol/l) angestrebt wurde.

Epoetine sind nicht für die Anwendung bei dieser Patientenpopulation indiziert.
Daher sollte in einigen klinischen Situationen die symptomatische Anämie bei Krebspatienten bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Die Entscheidung zur Anwendung rekombinanter Erythropoietine sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung unter Beteiligung des einzelnen Patienten beruhen, unter Berücksichtigung der jeweils spezifischen klinischen Umstände. Faktoren wie Tumorart und -stadium, Schweregrad der Anämie, Lebenserwartung, Behandlungsumfeld des Patienten und Wunsch des Patienten sollten in diese Beurteilung mit einbezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Epoetin theta bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit anderen Epoetinen ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Biopoin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epoetin theta/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Allerdings zeigen Daten bei Neugeborenen keine Resorption oder pharmakologische Aktivität von Erythropoietin bei Anwendung zusammen mit Muttermilch. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Biopoin verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epoetin theta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen sind bei etwa 9% der Patienten zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypertonie, grippeähnliche Erkrankung und Kopfschmerz.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Sicherheit von Epoetin theta wurde auf der Grundlage der Ergebnisse klinischer Studien mit 972 Patienten beurteilt.
Die unten in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse eingeteilt. Bei den Häufigkeitsgruppen zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig: ≥1/10;
Häufig: ≥1/100 bis <1/10;
Gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100;
Selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000;
Sehr selten: <1/10.000;
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1: Nebenwirkungen			
Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***	
		Symptomatische Anämie infolge chronischer Niereninsuffizienz	Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erythroblastopenie (PRCA)*	Nicht bekannt	—
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeits-reaktionen	Nicht bekannt	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie*	Häufig	
	Hypertensive Krise*	Häufig	—
	Shuntthrombosierung*	Häufig	—
	Thromboembolische Ereignisse	—	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen*	Häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	—	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung*	Häufig	
* Siehe Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Epoetin theta eine durch neutralisierende Anti-Erythropoietin-Antikörper vermittelte Erythroblastopenie (PRCA) beobachtet. Bei Diagnosestellung einer PRCA muss die Behandlung mit Epoetin theta beendet werden und die Patienten sollten nicht auf ein anderes rekombinantes Epoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Eine der häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Epoetin theta ist eine Erhöhung des Blutdrucks bzw. eine Verstärkung einer bereits bestehenden Hypertonie, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Eine Hypertonie tritt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufiger während der Korrekturphase als während der Erhaltungsphase auf. Hypertonie kann mit geeigneten Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Eine hypertensive Krise mit Enzephalopathie-ähnlichen Symptomen (z.B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Gangstörungen) und assoziierten Komplikationen (Krampfanfälle, Schlaganfall) kann auch vereinzelt bei Patienten mit ansonsten normalem oder niedrigem Blutdruck auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
Shuntthrombosen können auftreten, insbesondere bei Patienten, die zu Hypotonie neigen oder deren arterio-venöse Fisteln Komplikationen (z.B. Stenosen, Aneurysmen) aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).
Es können Hautreaktionen wie Ausschlag, Pruritus oder Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten.
Es wurden Symptome einer grippeähnlichen Erkrankung wie Fieber, Schüttelfrost und Schwächezustände beschrieben.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Epoetin theta ist sehr groß. Bei einer Überdosierung kann sich eine Polyzythämie entwickeln. Bei Auftreten einer Polyzythämie sollte Epoetin theta vorübergehend abgesetzt werden.

Bei schwerer Polyzythämie können herkömmliche Maßnahmen (Phlebotomie) erwogen werden, um den Hämoglobin-Spiegel zu senken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antianämika,
ATC-Code: B03XA01

Wirkmechanismus

Humanes Erythropoietin ist ein endogenes Glykoprotein-Hormon und der primäre Regulator der Erythropoiese. Es entfaltet seine Wirkung über eine spezifische Interaktion mit den Erythropoietin-Rezeptoren auf Erythrozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark. Erythropoietin wirkt als Mitose-stimulierender Faktor und Differenzierungshormon. Die Erythropoietin-Bildung erfolgt vorwiegend in den Nieren und wird dort auch als Reaktion auf Änderungen der Sauerstoffversorgung der Gewebe reguliert. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Bildung von endogenem Erythropoietin gestört und die primäre Anämie-Ursache ist ein Erythropoietin-Mangel. Bei Patienten mit Krebs, die eine Chemotherapie erhalten, ist die Anämie multifaktoriell bedingt. Bei diesen Patienten sind sowohl ein Erythropoietin-Mangel als auch ein vermindertes Ansprechen von Erythrozyten-Vorläuferzellen auf endogenes Erythropoietin in signifikantem Maße an der Anämie beteiligt.

Epoetin theta weist eine identische Aminosäuresequenz und eine vergleichbare Kohlenhydrat-Zusammensetzung (Glykosylierung) auf wie endogenes humanes Erythropoietin.

Präklinische Wirksamkeit

Die biologische Wirksamkeit von Epoetin theta wurde in unterschiedlichen Tiermodellen (Mäuse, Ratten, Hunde) nach intravenöser und subkutaner Anwendung in vivo nachgewiesen. Nach Anwendung von Epoetin theta steigen die Zahlen der Erythrozyten, die Hämatokrit-Werte und die Retikulozyten-Zahlen an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz

Daten aus Korrekturphase-Studien bei 284 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen, dass die Ansprechraten hinsichtlich des Hämoglobins (definiert als Hämoglobin-Spiegel oberhalb von 11 g/dl bei zwei konsekutiven Messungen) in der Epoetin-theta-Gruppe (88,4% bzw. 89,4% in Studien bei Dialyse-Patienten bzw. Patienten, die noch keine Dialyse erhielten) vergleichbar den unter Epoetin beta beobachteten Werten (86,2% bzw. 81,0%) waren. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich und betrug 56 Tage bei den Hämodialyse-Patienten und 49 Tage bei den Patienten, die noch keine Hämodialyse erhielten.

Es wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit 270 Hämodialyse-Patienten und 288 Patienten, die noch keine Dialyse erhielten, durchgeführt, welche stabil auf Epoetin beta eingestellt waren. Die Patienten wurden randomisiert entweder zu einer Fortsetzung ihrer aktuellen Behandlung oder einer Umstellung der Behandlung auf Epoetin theta (in gleicher Dosis wie Epoetin beta) zugeteilt. Ziel war ein Erhalt der Hämoglobin-Spiegel. In der Evaluierungsphase (Wochen 15 bis 26) war der mittlere und mediane Hämoglobin-Spiegel bei den mit Epoetin theta behandelten Patienten dem Hämoglobin-Ausgangswert praktisch identisch. In diesen beiden Studien wurden 180 Hämodialyse-Patienten und 193 Patienten, die noch keine Dialyse erhielten, von einer Erhaltungstherapie mit Epoetin beta auf eine 6-monatige Behandlung mit Epoetin theta umgestellt. Die Ergebnisse zeigten stabile Hämoglobin-Spiegel und ein mit Epoetin beta vergleichbares Sicherheitsprofil. In den klinischen Studien verließen häufiger Patienten, die noch keine Dialyse erhielten (subkutane Anwendung), vorzeitig die Studie im Vergleich zu Hämodialyse-Patienten (intravenöse Anwendung), da sie sobald sie mit der Dialyse begannen die Studie beenden mussten.

In zwei Langzeit-Studien wurde die Wirksamkeit von Epoetin theta an 124 Hämodialyse-Patienten und 289 Patienten, die noch keine Dialyse erhielten, untersucht. Die Hämoglobin-Spiegel blieben im gewünschten Zielbereich und Epoetin theta wurde über einen Zeitraum von bis zu 15 Monaten gut vertragen.

In den klinischen Studien wurden Prädialyse-Patienten 1-mal wöchentlich mit Epoetin theta behandelt, und zwar 174 Patienten in der Studie zur Erhaltungsphase und 111 Patienten in der Langzeit-Studie.

Von klinischen Studien mit Epoetinen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (dialysepflichtige und nicht dialysepflichtige Patienten mit oder ohne Diabetes) wurden gepoolte Post-hoc-Analysen durchgeführt. Im Zusammenhang mit höheren kumulativen Epoetin-Dosen, unabhängig vom Diabetes- oder Dialysestatus, wurde eine Tendenz zu höheren Risiko-Schätzwerten für die Gesamtmortalität sowie für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Symptomatische Anämie bei Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten

Zwei prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien schlossen 409 Krebspatienten ein, die eine Chemotherapie erhielten. In der ersten Studie wurden 186 anämische Patienten mit nicht-

myeloischen malignen Erkrankungen (55% mit hämatologischen malignen Erkrankungen und 45% mit soliden Tumoren) untersucht, die eine Platin-freie Chemotherapie erhielten. Die zweite Studie schloss 223 Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren ein, die eine Platin-haltige Chemotherapie erhielten. In beiden Studien führte die Behandlung mit Epoetin theta zu einem signifikanten Ansprechen hinsichtlich des Hämoglobins (p <0,001), definiert als Anstieg des Hämoglobin-Spiegels um ≥2 g/dl ohne Transfusion, und zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsbedarfs (p <0,05) gegenüber Placebo.

Einfluss auf das Tumorwachstum

Erythropoietin ist ein Wachstumsfaktor, der primär die Bildung von Erytrozyten anregt. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In 5 großen kontrollierten Studien, die insgesamt 2.833 Patienten einschlossen, wurde das Überleben und die Tumorprogression untersucht. 4 dieser 5 Studien waren doppelblind, placebokontrolliert, eine Studie war offen. In 2 dieser Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Bei 2 Studien betrug die Hämoglobin-Zielkonzentration >13 g/dl, bei den anderen 3 Studien betrug die Hämoglobin-Zielkonzentration 12-14 g/dl. In der offenen Studie gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die mit humanem rekombinantem Erythropoietin behandelt wurden, und der Kontrollgruppe. In den 4 placebokontrollierten Studien lag das Risikoverhältnis (Hazard-Ratio) für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten des Kontrollarms. Diese Studien zeigten eine konsistente, nichterklärte, statistisch signifikante Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zum Kontrollarm bei Patienten, die zur Behandlung ihrer Anämie, aufgrund unterschiedlicher, häufig auftretender Tumore, rekombinantes humanes Erythropoietin erhielten. Das Resultat bezüglich der Gesamtüberlebenszeit in diesen Studien ließ sich nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und die damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit rekombinantem humanem Erythropoietin behandelten Gruppe erklären.

Daten aus 3 placebokontrollierten klinischen Studien zu Epoetin theta an 586 anämischen Krebspatienten zeigten keinen negativen Einfluss von Epoetin theta auf das Überleben. In diesen Studien war die Mortalität in der Epoetin-theta-Gruppe niedriger (6,9%) als in der Placebogruppe (10,3%).

Ein systematischer Review, der mehr als 9.000 Krebspatienten aus 57 klinischen Studien einschließt, wurde ebenfalls durchgeführt. Eine Metaanalyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab einen Schätzwert der Hazard-Ratio von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppe (95% KI: 0,99; 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67; 95% KI: 1,35; 2,06; 35 Studien und 6.769 Patienten) wurde bei Patienten beobachtet, die mit rekombinantem humanem Erythropoietin behandelt wurden. Die einheitliche Datenlage deutet daher darauf hin, dass die Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoietin bei Krebspatienten zu einer signifikanten Schädigung führen könnte. Es ist nicht klar, inwieweit diese Ergebnisse auf die Anwendung von rekombinantem humanen Erythropoietin bei Krebspatienten zutreffen, die mit Chemotherapie behandelt wurden und bei denen Hämoglobinkonzentrationen von weniger als 13 g/dl angestrebt wurden, da in die Auswertung der Daten nur wenige Patienten mit diesen Charakteristika eingeschlossen waren.

Eine Datenanalyse auf Patientenebene mit mehr als 13.900 Krebspatienten (unter Chemo-, Radio-, Chemoradiotherapie oder ohne Therapie), die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Epoetinen teilnahmen, wurde ebenfalls durchgeführt. Eine Metaanalyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab einen Schätzwert der Hazard-Ratio von 1,06 zugunsten der Kontrollgruppe (95% KI: 1,00; 1,12; 53 Studien und 13.933 Patienten) und für Krebspatienten unter Chemotherapie betrug die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben 1,04 (95% KI: 0,97; 1,11; 38 Studien und 10.441 Patienten). Metaanalysen weisen auch übereinstimmend auf ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten hin, die rekombinantes humanes Erythropoietin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemein

Die Pharmakokinetik von Epoetin theta wurde an gesunden Probanden, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhielten, untersucht. Die Pharmakokinetik von Epoetin theta ist von Alter oder Geschlecht unabhängig.

Subkutane Anwendung

Bei gesunden Probanden wurden nach subkutaner Injektion von 40 I.E./kg Körpergewicht Epoetin theta an 3 unterschiedlichen Stellen (Oberarm, Bauch, Oberschenkel) vergleichbare Plasmakonzentrationsprofile beobachtet. Das Ausmaß der Resorption (AUC) war nach Injektion in den Bauch etwas höher als nach Injektion an den anderen Stellen. Die maximalen Konzentrationen wurden nach durchschnittlich 10 bis 14 Stunden erreicht und die durchschnittliche terminale Halbwertszeit lag bei etwa 22 bis 41 Stunden.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Epoetin theta betrug nach subkutaner Anwendung, im Vergleich mit intravenöser Anwendung, etwa 31%.

Bei Prädialyse-Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hat die protrahierte Resorption nach subkutaner Injektion von 40 I.E./kg Körpergewicht ein Konzentrationsplateau zur Folge, wobei die maximale Konzentration nach durchschnittlich etwa 14 Stunden erreicht wird. Die terminale Halbwertszeit ist länger als nach intravenöser Anwendung und beträgt nach einmaliger Gabe durchschnittlich 25 Stunden und nach mehrmaliger Gabe (3-mal wöchentlich) im Steady State 34 Stunden. Es kommt zu keiner Akkumulation von Epoetin

theta.
Bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhielten, betrug die terminale Halbwertszeit nach wiederholter subkutaner Anwendung von 20.000 I.E. Epoetin theta 1-mal wöchentlich nach der ersten Dosis 29 Stunden und im Steady State 28 Stunden. Es wurde keine Akkumulation von Epoetin theta beobachtet.

Intravenöse Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse erhalten, beträgt die Eliminationshalbwertzeit von Epoetin theta nach einmaliger Gabe 6 Stunden und 4 Stunden im Steady-State nach wiederholter 3-mal wöchentlicher intravenöser Anwendung von 40 I.E./kg Körpergewicht Epoetin theta. Es wurde keine Akkumulation von Epoetin theta beobachtet. Nach intravenöser Anwendung liegt das Verteilungsvolumen im Bereich des Gesamtblutvolumens.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten zu Epoetin theta keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten zu anderen Epoetinen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
In Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit anderen Epoetinen durchgeführt wurden, wurden in Dosen, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, Auswirkungen beobachtet, die als Folge eines verringerten Körpergewichts des Muttertiers interpretiert wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Trometamol
Salzsäure (6 M) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Im Rahmen der ambulanten Anwendung darf der Patient das Arzneimittel aus dem Kühlschrank entnehmen und es einmalig für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei einer Temperatur nicht über 25 °C lagern. Das Verfalldatum darf dabei nicht überschritten werden. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss das Arzneimittel in diesem Zeitraum angewendet oder andernfalls beseitigt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Biopoin 1.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.
Packungsgrößen von 6 Fertigspritzen, 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Biopoin 2.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.
Packungsgrößen von 6 Fertigspritzen, 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Biopoin 3.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.

Packungsgrößen von 6 Fertigspritzen, 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Biopoin 4.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.
Packungsgrößen von 6 Fertigspritzen, 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Biopoin 5.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.
Packungsgrößen von 6 Fertigspritzen, 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Biopoin 10.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.
Packungsgrößen von 1, 4 und 6 Fertigspritzen, 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Biopoin 20.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.
Packungsgrößen von 1, 4 und 6 Fertigspritzen, 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Biopoin 30.000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer Verschlusskappe (Bromobutyl-Gummi), einem Kolbenstopfen (teflonisiertes Chlorobutyl-Gummi) und einer Injektionsnadel (Edelstahl) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einem Schutzschild (Nadel mit Sicherheitssystem) oder einer Injektionsnadel (Edelstahl) mit einer Schutzvorrichtung.
Packungsgrößen von 1, 4 und 6 Fertigspritzen, 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit Nadel mit Sicherheitssystem oder 1, 4 und 6 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritzen sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.
Vor der Anwendung ist die Lösung visuell zu prüfen. Es dürfen nur klare, farblose, partikelfreie Lösungen verwendet werden. Die Injektionslösung darf nicht geschüttelt werden. Vor der Injektion sollte so lange gewartet werden, bis die Lösung eine angenehme Temperatur (15 - 25 °C) angenommen hat.
Hinweise zur Injektion des Arzneimittels, siehe Packungsbeilage.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/565/001-002, 029.

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Oktober 2009 / 26. August 2014

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.