

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E.,
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff Pulver:

Hyaluronidase 1500 I.E.

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1500 I.E. Hyaluronidase zur Herstellung einer Injektionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, ist ein weißes bis gelblich-weißes amorphes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ophthalmochirurgie

- Kombination von HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. mit Lokalanästhetika (z.B. Procain, Lidocain, Bupivacain) bei der retro- oder peribulbären Anästhesie
- Therapie der postoperativen Erhöhung des inneren Augendruckes.

Allgemeinmedizin

- zur Behandlung von Gewebeschäden bei versehentlich paravasal verabreichten Kanzerostatika
- Zusatz für Lokal- und Leitungsanästhesien bei kleineren chirurgischen Eingriffen
- zur Resorptionsbeschleunigung bei subkutanen oder intramuskulären Infusionen großer Flüssigkeitsmengen.

Chirurgie/Orthopädie

- zur i.v.-Applikation bei akuten Stadien von Paratendinitis crepitans, Periarthritis humeroscapularis, Epicondylitis humeri, Condylitis tibiae und Styloiditis radii
- Punktion zähflüssiger Pleura- und Gelenkergüsse
- Reduktion von Gelenksteifen nach suprakondylären Frakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ophthalmologie

In der Retro- und Peribulbäranästhesie sind in der Mehrzahl der Fälle 15 I.E. Hyaluronidase / ml Anästhetikum ausreichend.

Als Anästhetikum ist Bupivacain (0,5 bis 0,75 %) der Vorzug zu geben. Adrenalinzusatz ist bei Einsatz langwirkender Anästhetika wie Bupivacain nicht erforderlich.

Zur Reduktion des erhöhten Augendruckes nach Gabe viskoelastischer Substanzen wird mit Dosierungen von maximal 150 I.E. pro Injektion gearbeitet.

Allgemeinmedizin

Der Zusatz von HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. zu Lokalanästhetika erfolgt in Dosierungen, die eine Aktivität von 150 I.E. pro Injektionsvolumen nicht überschreiten. Die subkutane oder intramuskuläre Injektion von HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. erfolgt – in Abhängigkeit von der Indikation und der

Schwere der Symptomatik – in einer Dosierung von 150 I.E. bis 300 I.E.

Bei der Notfallbehandlung bei paravasaler Injektion von Vinblastin und Etoposid werden 150 I.E. empfohlen.

Chirurgie/Orthopädie

Für die folgenden Erkrankungen ist die wiederholte, intravenöse Gabe von vorzugsweise HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. angezeigt:

- Paratendinitis crepitans
- Periarthritis humeroscapularis
- Epicondylitis humeri
- Condylitis tibiae
- Styloiditis radii.

Dabei sind in Abhängigkeit von der Art und der Schwere der Erkrankung Tagesdosen von 1500 I.E. bis maximal 4500 I.E. in Abständen von 3 Tagen über die Dauer von 2 bis 4 Wochen intravenös zu applizieren.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur unzureichende Daten für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. sollte deshalb bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur subkutanen, intramuskulären und intravenösen Injektion nach Rekonstitution

HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. wird in einem geeigneten Lösungsmittel (physiologische Kochsalzlösung) gelöst (siehe Abschnitt 6.3).

4.3 Gegenanzeigen

- HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Hyaluronidase), bei Überempfindlichkeit gegenüber Rinderproteinen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. darf nicht angewendet werden bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, venösem Stau oder Schocksymptomen.
- Bei Plasmainfusionen darf HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. nicht angewendet werden, wenn die Serumproteinwerte des Patienten unter 5,5 g % (55 g / l) liegen.
- HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. darf nicht bei Patienten mit einer Infektion angewandt und nicht in ein infiziertes Areal injiziert werden.
- HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. darf nicht zur Reduktion von Schwellungen verwandt werden / nicht in Schwellungen injiziert werden, die durch Stiche oder Bisse hervorgerufen wurden.
- Da keine Langzeit-Untersuchungen an Tumorpacienten vorliegen und daher derzeit ein erhöhtes Metastasierungsrisiko nicht mit Sicherheit auszuschließen ist, darf HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. nicht bei Krebspatienten angewandt werden (Ausnahme: als Antidot bei Zytostatika-Paravasaten!).
- drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

- HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. wird im Allgemeinen auch in sehr hohen Dosen reaktionslos vertragen. Trotz des sehr geringen Gehaltes an Rinderproteinen sind allergische Reaktionen nicht sicher auszuschließen. Vor Injektion müssen daher alle entsprechenden Vorkehrungen getroffen werden, um im Falle einer Komplikation unmittelbare Gegenmaßnahmen einleiten zu können.
- HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. soll nicht direkt auf der Kornea angewandt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hyaluronidase ist inkompatibel mit einer Vielzahl von Substanzen und Arzneimitteln. Als Inhibitoren wirken:

- Antihistaminika,
- Heparin,
- Morphin,
- Chondroitinsulfat B,
- Gallensäuren,
- Dicumarol,
- Vitamin C,
- Flavonoide,
- Sulfonat-Detergenzien und
- Schwermetallionen (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg).

Wenn HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die als Wirkstoff Salicylsäurederivate enthalten, kann der resorptionsbeschleunigende Effekt von HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. verringert sein.

Adrenalin, Histamin, Calcium und Phosphate steigern die pH- und temperaturabhängige Aktivität des Enzyms. Eine Mischung mit Adrenalin oder mit Heparinlösungen kann zu Trübungen führen.

Vor, während und unmittelbar nach einer Therapie mit HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. ist der Genuss von Alkohol zu vermeiden, da das Präparat die Wirkungen des Alkohols steigert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. bei Schwangeren vor. Für den Wirkstoff Hyaluronidase gibt es nur begrenzte Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft. Daher sollte HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. ab dem 3. Trimenon nicht und im 1. und 2. Trimenon nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. darf in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Bei Anwendung dieses Arzneimittels muss im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, Maschinen bedienen oder ohne sicheren Halt arbeiten darf.



4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben 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)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten kann es nach Applikation von HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. zu allergischen Reaktionen kommen, die in seltenen Fällen mit einer Schocksymptomatik einhergehen.

Die Häufigkeit von Allergien, zu denen Anaphylaxie-ähnliche Reaktionen gehören, ist unter 0,1%. Dabei können folgende Symptome auftreten: Brustschmerzen oder -enge, Schwindelgefühl, schneller Herzschlag oder „rasendes“ Herz, Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen, Hautausschlag, Urtikaria oder Jucken, Anschwellen von Gesicht, Lippen, Hals, Ohren, Armen oder Beinen, Halsenge, geringfügige Entzündungen, Rötungen oder Schmerzen, Übelkeit oder Erbrechen.

Weitere Nebenwirkungen

Durch Hyaluronidase-Anwendung können bestehende Infektionen verstärkt werden.

In seltenen Fällen kommt es zu Temperaturerhöhung, Zahnlockerung oder verstärkter Menstruationsblutung.

Über unangenehme Injektionsschmerzen bei der Anwendung von Hyaluronidase wurde in Einzelfällen berichtet.

Hinweise auf Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Notfallmaßnahmen / Gegenmittel richten sich nach den durch die Nebenwirkung aufgetretenen Symptomen.

Symptome	Gegenmaßnahmen
Subjektive Beschwerden (Nausea usw.)	Injektionsunterbrechung
Hauterscheinungen (Flush, Urtikaria, usw.)	Antihistaminika
Tachykardie, RR-Abfall (<90 mm Hg syst.)	Kortikosteroide i.v. (z.B. 100 bis 200 mg Prednisolon)
Dyspnoe, Schock	Adrenalin-Tropf, Sauerstoff, hochdosierte Kortikosteroide i.v. (bis 1 g Prednisolon), Volumenauffüllung
Herz- oder Atemstillstand	Reanimation

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung kann es insbesondere bei Kombination mit Lokalanästhetika zu einer Herabsetzung der beabsichtigten Wirkung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzympräparate

ATC-Code: B06AA03

Wirkmechanismus

Das Enzym Hyaluronidase (Hyaluronglucosaminidase EC 3.2.1.35) spaltet Bestandteile der extrazellulären Matrix, wobei Mucopolysaccharide vom Hyaluronsäure-Typ hydrolysiert werden. Substrate für die testikuläre Hyaluronidase sind Hyaluronsäure, Chondroitin, Chondroitin-4-sulfat und Chondroitin-6-sulfat, teilweise Dermatan-sulfat (Chondroitinsulfat B). Durch die Wirkung des Enzyms wird die extrazelluläre Matrix durchlässiger, die Viskosität nimmt ab und die Permeabilität des Bindegewebes wird gesteigert. Über diesen Mechanismus kommt es zur Resorptionsbeschleunigung von Flüssigkeiten nach subkutanen und intramuskulären Injektionen sowie zur schnelleren Verteilung und Resorption von paravasal ausgetretenen Flüssigkeiten. Hyaluronidase wird deshalb auch als Diffusionsfaktor (engl.: spreading factor) bezeichnet. HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. wird durch Extraktion aus Stierhoden gewonnen und über mehrere Fällungs- und Adsorptionsschritte gereinigt. Bei pH > 7,5 oder < 4,0 sowie Temperaturen > 50 °C wird HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. inaktiviert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der i.v.-Applikation bei männlichen NMRI-Mäusen von 200.000 I.E./kg verringert sich die Enzymaktivität im Plasma schnell mit einer Halbwertszeit von 4,1 min und einer terminalen Halbwertszeit (HWZ) $t_{1/2}$ von 39,9 min. Appliziert man Hyaluronidase subkutan, kann keine Enzymaktivität im Plasma nachgewiesen werden. Der Wirkstoff steht nach parenteraler Gabe sofort zur Verfügung. Bei i.v.-Gabe von 500 I.E. Hyaluronidase/kg Körpergewicht ergibt sich beim Menschen eine Eliminations-Halbwertszeit von 2,4 bis 4,1 min. Die Serumspiegel betragen 1 min nach der Injektion 8 bis 10,7 I.E./ml Serum.

Verteilung

Hyaluronidase wird hauptsächlich in Leber, Niere, Gastrointestinaltrakt und im Restkörper verteilt. Die Blut-Hirn-Schranke verhindert eine Anreicherung im ZNS. 60 % der Radioaktivität lassen sich bereits nach 2 Minuten in der Leber wiederfinden. Sie fällt innerhalb von 4 Stunden auf 20 %. In der Niere liegen die entsprechenden Werte bei 4,8 und 10 % der applizierten Dosis. Diese

Konzentrationen werden in keinem anderen Organ erreicht.

Biotransformation und Elimination

Die kurze HWZ der Hyaluronidase ist nicht durch biliäre oder renale Elimination bedingt, sondern durch Aufnahme in die Leber. Nach einer i.v.-Applikation von 200.000 I.E./kg boviner testikulärer Hyaluronidase an männlichen NMRI-Mäusen wurden in der Leber die höchsten Enzymaktivitäten (1.150 I.E./g) gemessen mit einer „first elimination“-Phase von 48 min, gefolgt von der Niere (228 I.E./g; initial $t_{1/2}$ = 54 min). Vergleichbare initiale Eliminationsraten in Niere und Leber wurden nach i.p.-Applikation gefunden; natürlich waren die maximalen Aktivitäten in diesen Organen geringer als nach i.v.-Applikation.

Im Gewebe wird die Hyaluronidase durch Trypsin und Pepsin abgebaut und in der Blutbahn schnell durch Serum-inhibitoren inaktiviert. In einer 2. Phase tritt das Enzym innerhalb von 2 h aus dem intravaskulären in den extravaskulären Raum. In einer dritten Phase von 1 bis 3 h wird die Hyaluronidase inaktiviert und eliminiert.

Der Hyaluronidaseeffekt bzw. die -aktivität im Gewebe hält trotz kurzer Halbwertszeiten mindestens 12 h an. Nach 2 bis 4 Tagen ist die ursprüngliche Beschaffenheit des Gewebes wieder hergestellt. Eine Ausnahme hiervon sind Anwendungen unter anatomischen und funktionellen Bedingungen, die eine Depotbildung von Hyaluronidase ermöglichen. Dazu gehören Anwendungen in der Orbita, den Gelenken und Depotinjektionen ins Gewebe.

Nur 0,5 % der Radioaktivität werden innerhalb von 10 Minuten nach der Applikation mit dem Harn ausgeschieden, d. h. in einer Zeit, in der bereits 80 % der Aktivität aus dem Blut verschwunden sind. Nach 4 Stunden findet man 9 % der verabreichten Aktivität im Harn und 8,1 % in der Galle.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten basierend auf präklinischen Studien zur akuten und chronischen Toxizität geben keinen Hinweis auf spezielle Gefahren für den Menschen.

Präklinische Daten zur Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatinehydrolysat

6.2 Inkompatibilitäten

Hyaluronidase ist inkompatibel mit einer Vielzahl von Substanzen und Arzneimitteln. Als Inhibitoren wirken:

- Antihistaminika,
- Salicylate,
- Heparin,
- Morphin,
- Chondroitinsulfat B,
- Gallensäuren,
- Dicumarol,
- Vitamin C,
- Flavonoide,
- Sulfonat-Detergenzien und
- Schwermetallionen (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg).

Eine Mischung mit Adrenalin oder mit Heparinlösungen kann zu Trübungen führen. Bei einer Kombination dieser Präparate ist es daher empfehlenswert, sie getrennt zu injizieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Das Verfalldatum jeder Packung HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. ist auf der Faltschachtel und auf der Durchstechflasche aufgedruckt. Nach Ablauf dieses Datums darf das Arzneimittel nicht mehr verwendet werden.

Zusätzliche Information für medizinisches Fachpersonal:

Rekonstituierte Lösung

Der Inhalt geöffneter Durchstechflaschen ist sofort in 1 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung zu lösen. Es wird empfohlen, die Durchstechflasche mind. 5 min vor der Rekonstitution bei Raumtemperatur („Nicht über 25°C lagern“) aufzubewahren, um eine ausreichende Elastizität des Stopfens zu gewährleisten.

Nach Rekonstitution ist die Injektionslösung HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. bei 2 – 8 °C und bei Raumtemperatur (25 °C) 12 h haltbar. Die rekonstituierte Lösung ist zum einmaligen Verbrauch bestimmt, nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Stabilitätsuntersuchungen von ungeöffneten Durchstechflaschen, welche 12 Monate durchgehend bei 25°C gelagert wurden, zeigten, dass die Qualität des Arzneimittels nicht negativ beeinflusst wird. Eine kurzzeitige Lagerung bei Raumtemperatur („Nicht über 25°C lagern“) über wenige Tage bis maximal 1 Jahr ist somit möglich, liegt aber in der Verantwortung des Anwenders. Nach einer Dauerlagerung bei Raumtemperatur kann die volle Laufzeit nicht gewährleistet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Packung HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E. enthält 10 Durchstechflaschen HYLASE® „Dessau“ 1500 I.E.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 30 338427-0
fax +49 38 351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Reg-Nr.: IfAR 08/14/208

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Registrierung: 25/07/1969

10. STAND DER INFORMATION

10/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Hinweis:

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt