

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naglazyme 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1 mg Galsulfase. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Galsulfase.

Galsulfase ist eine rekombinante Form der humanen *N*-Acetylglaktosamin-4-Sulfatsulfatase und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzelllinien des Chinesischen Hamsterovars (CHO) gewonnen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Naglazyme ist angezeigt für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer Mukopolysaccharidose VI (MPS VI; *N*-Acetylglaktosamin-4-Sulfatsulfatase-Mangel; Maroteaux-Lamy-Syndrom) (siehe unter Abschnitt 5.1).

Wie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten als angeborener Stoffwechselstörung ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung insbesondere bei schweren Formen so früh wie möglich zu beginnen, noch bevor nicht reversible klinische Manifestationen der Erkrankung in Erscheinung treten.

Mit das Wichtigste ist die Behandlung an schweren Erkrankungsformen leidender junger Patienten im Alter von <5 Jahren, auch wenn keine Patienten <5 Jahre in die Pivotalstudie der Phase 3 aufgenommen wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Naglazyme muss unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit MPS VI oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrenen Arztes erfolgen. Die Gabe von Naglazyme muss in einer entsprechenden klinischen Einrichtung erfolgen, wo zur Beherrschung von medizinischen Notfällen eine Reanimationsausrüstung griffbereit ist.

Das empfohlene Dosierregime für Galsulfase beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, gegeben einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über 4 Stunden. Die initiale Infusionsgeschwindigkeit wird angepasst, so dass circa 2,5 % der gesamten Lösung während der ersten Stunde und der Rest (circa 97,5 %) in den nächsten 3 Stunden infundiert werden. Informationen zur Vorbehandlung siehe unter Abschnitt 4.4 und weitere Anleitungen siehe unter Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mit Vorsicht muss beim Management und der Behandlung von Patienten mit Atemwegsproblemen vorgegangen werden, indem der Einsatz von Antihistaminika oder sonstigen sedierenden Arzneimitteln beschränkt oder sorgfältig überwacht wird. Auch ist die Einrichtung eines positiven Atemwegsdrucks während des Schlafs sowie eine potentielle Tracheostomie in entsprechenden klinischen Situationen in Erwägung zu ziehen.

Bei mit akuten fieberhaften Infekten oder Atemwegserkrankungen vorstellig werden Patienten sollte die Gabe von Naglazyme-Infusionen verschoben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naglazyme bei Kindern unter 5 Jahren und bei Patienten über 65 Jahren sind nicht belegt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naglazyme bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurden nicht bewertet (siehe unter Abschnitt 5.2).

Mit Naglazyme behandelte Patienten haben Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) entwickelt, die als Arzneimittel-bedingte unerwünschte Ereignisse, die während der Infusion bzw. bis zum Ende des Infusionstages auftreten, definiert sind (siehe unter Abschnitt 4.8).

Ausgehend von im Rahmen von klinischen Prüfungen zu Naglazyme erhobenen Daten ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 4–8 Wochen nach Behandlungsbeginn IgG-Antikörper gegen Galsulfase entwickeln. In den klinischen Prüfungen zu Naglazyme konnten die IARs gewöhnlich durch eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und durch eine (Vor-)Behandlung des Patienten mit Antihistaminika und/oder Antipyretika (Paracetamol) beherrscht werden, so dass der Patient die Behandlung fortsetzen konnte.

Da kaum Erfahrungen zur Wiederaufnahme der Behandlung nach längerer Unterbrechung vorliegen, ist hier aufgrund des theoretisch erhöhten Risikos für eine Überempfindlichkeitsreaktion Vorsicht geboten.

Für die Behandlung mit Naglazyme wird empfohlen, die Patienten circa 30–60 Minuten vor Infusionsbeginn zu prämedizieren (Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika), um das potentielle Auftreten von IARs zu minimieren.

Im Fall einer leichten oder mittelschweren IAR ist eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol zu erwägen und/oder eine Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion aufgetreten ist.

Im Fall einer einmaligen schweren IAR sollte die Infusion bis zum Verschwinden der Symptome gestoppt und eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol in Erwägung gezogen werden. Die Infusion kann fortgesetzt werden mit einer Geschwindig-

keit, die nur 50 %–25 % derjenigen betragen sollte, bei der die Reaktion aufgetreten ist.

Im Fall einer rezidivierenden mittelschweren IAR oder geplanten Wiederaufnahme der Therapie nach einer einmaligen schweren IAR sollte eine Prämedikation (mit Antihistaminika und Paracetamol und/oder Kortikosteroiden) sowie eine Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit auf 50 %–25 % der Geschwindigkeit erwogen werden, bei der die vorherige Reaktion aufgetreten war.

Wie bei jedem intravenös angewendeten Proteinpräparat sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp möglich. Bei Auftreten dieser Reaktionen wird ein sofortiger Abbruch der Behandlung mit Naglazyme und die Einleitung einer entsprechenden medizinischen Behandlung empfohlen. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards für Notfallbehandlungen zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Naglazyme liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe unter Abschnitt 5.3). Naglazyme sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Es ist nicht bekannt, ob Galsulfase in die Muttermilch übergeht. Daher sollte während der Behandlung mit Naglazyme nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei allen an der klinischen Studie der Phase 3 teilnehmenden Patienten kam es zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen (ADRs), unabhängig davon, ob sie Naglazyme oder ein Placebo erhielten.

Während der Phase 3 berichtete ADRs, die bei 39 bis zu 6 Monate behandelten Patienten auftraten, sind in untenstehender Tabelle nach Organsystemen sortiert aufgeführt. Die ADRs sind gemäß der empfohlenen Konvention für die Häufigkeit aufgeführt.

Sehr häufige unerwünschte Ereignisse sind solche, die bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten. Häufige Ereignisse sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten auftreten. In einem Fall kam es während dieser Studie zu einer Schlafapnoe.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Infusionsreaktionen, die gekennzeichnet sind durch ein wiederkehrendes Beschwerdemuster während der Naglazyme-Infusion, wurden bei 30 (56 %) der 54 mit Naglazyme behandelten Patienten quer durch alle klinischen Studien beobachtet. Die Reaktionen traten erstmals bereits in Woche 6 und bis zu Woche 55 der Prüfbehandlung sowie während multipler Infusionen auf, wenn auch nicht immer in aufeinander folgenden Wochen. Die häufigsten Symptome dieser Infusionsreaktionen beinhalteten Fieber, Schüttelfrost/Rigor, Hautausschlag und Urtikaria, obwohl auch von einer Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Bronchospasmen, retrosternalen Schmerzen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Atemnot, angioneurotischem Ödem und Gelenkschmerzen berichtet wurde.

52 der 54 mit Naglazyme behandelten Patienten (96 %) quer durch alle Studien wurden positiv auf Antikörper gegen Galsulfase getestet. Die klinische Bedeutung von Antikörpern gegen Galsulfase ist nicht bekannt.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung mit Naglazyme berichtet. Einige Patienten haben ihre Gesamtdosis Naglazyme in circa der doppelten empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit erhalten, ohne dass offensichtliche unerwünschte Ereignisse auftraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verdauungstrakt- und Stoffwechselprodukte — Enzyme, ATC-Code: A16AB

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Mukopolysaccharid-Speicherkrankheiten werden durch einen Mangel an spezifischen lysosomalen Enzymen hervorgerufen, die für den Katabolismus von Glykosaminoglykanen (GAGs) benötigt werden. MPS VI ist eine heterogene und multisystemische Störung, die durch den Mangel an *N*-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase gekennzeichnet ist, einer lysosomalen Hydrolase, die die Hydrolyse der Sulfatkomponente des Glykosaminoglykans Dermatan-4-Sulfat katalysiert. Eine herabgesetzte oder fehlende *N*-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase-Aktivität resultiert in der Akkumulation von Dermatan-4-Sulfat in vielen Zelltypen und Geweben.

Tabelle 1: Zahl und Prozentzahl von Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen in der Placebo-kontrollierten Studie

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Konvention	Bevorzugte Benennung gemäß MedDRA	Häufigkeit	Naglazyme % (Pkte)	Placebo % (Pkte)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis	Häufig	16 (3)	5 (1)
	Gastroenteritis	Häufig	11 (2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	Areflexie	Häufig	11 (2)	0 (0)
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Häufig	21 (4)	0 (0)
	Hornhauttrübung	Häufig	11 (2)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenscherzen	Sehr häufig	42 (8)	20 (4)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig	11 (2)	0 (0)
	Dyspnoe	Sehr häufig	21 (4)	10 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Apnoe	Häufig	5 (1)	0 (0)
	Verstopfte Nase	Häufig	11 (2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Sehr häufig	42 (8)	30 (6)
	Nabelhernie	Häufig	11 (2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gesichtsödem	Häufig	11 (2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Sehr häufig	26 (5)	5 (1)
	Schmerzen in der Brust	Häufig	16 (3)	5 (1)
	Rigor	Häufig	21 (4)	0 (0)
	Unwohlsein	Häufig	11 (2)	0 (0)

Die Beweggründe für die Enzyersatztherapie liegen in der Wiederherstellung einer ausgeglichenen Enzymaktivität, die ausreicht, um das akkumulierte Substrat zu hydrolysieren und eine weitere Akkumulation zu verhindern.

Gereinigte Galsulfase, eine rekombinante Form der humanen *N*-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase, ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von circa 56 kD. Galsulfase setzt sich nach der Abspaltung des N-Terminus aus 495 Aminosäuren zusammen. Das Molekül enthält 6 N-gebundene Oligosaccharid-Modifikationsstellen. Nach intravenöser Infusion wird Galsulfase rasch aus dem Blutkreislauf entfernt und von Zellen in die Lysosomen aufgenommen, höchstwahrscheinlich über Mannose-6-Phosphatrezeptoren.

Die mit Naglazyme durchgeführten drei klinischen Studien konzentrierten sich auf die Bewertung der systemischen Manifestationen von MPS VI wie Leistungsfähigkeit, Gelenkbeweglichkeit, Gelenkschmerzen und Steifigkeit, Obstruktion der oberen Atemwege, manuelle Geschicklichkeit und Sehstärke.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naglazyme wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, Phase 3-Studie mit 39 MPS VI-Patienten im Alter von 5 bis 29 Jahren bewertet. Die Mehrzahl der Patienten waren bei der Vorstellung von kleinem Wuchs, nur eingeschränkt leistungsfähig und zeigten Symptome des Stütz- und Halteapparates. Patienten, die zu Studienbeginn (baseline) mehr als 5 Meter (m) aber weniger als 250 m in 6 Minuten im Rahmen eines 12-minütigen Gehtests gehen konnten bzw. nach 12 Minuten weniger als 400 m zurückgelegt hatten, wurden in die Studie aufgenommen.

Die Patienten erhielten entweder 1 mg/kg Galsulfase oder ein Placebo jede Woche über insgesamt 24 Wochen. Der primäre Endpunkt für die Bestimmung der Wirksamkeit war die Zahl der in 12 Minuten in Woche 24 zurückgelegten Meter im Vergleich zur Zahl der zu Studienbeginn (baseline) bewältigten Meter. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Geschwindigkeit, mit der Treppen in drei Minuten überwunden werden konnten, und die Glykosaminoglykan-Ausscheidung von behandelten Patienten über den Urin im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten in Woche 24. An-

schließlich wurden 38 Patienten in eine offene Erweiterungsstudie aufgenommen, in der sie 1 mg/kg Galsulfase jede Woche erhielten.

Nach 24-wöchiger Therapie war bei mit Naglazyme behandelten Patienten eine Verbesserung bei der in 12 Minuten gehend zurückgelegten Distanz um 92 ± 40 m gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten ($p = 0,025$) eingetreten. Bei den behandelten Patienten kam es in dem 3-minütigen Treppensteigtest zu einer Verbesserung von 5,7 Stufen pro Minute gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten. Die behandelten Patienten erfuhren auch einen mittleren Rückgang der Glykosaminoglykan-Ausscheidung von $238 \pm 17,8$ µg/mg Kreatinin \pm SE nach 24-wöchiger Behandlung gegenüber den Placebo-behandelten Patienten. Die GAG-Ergebnisse näherten sich dem normalen Varianzbereich für das Alter in der mit Naglazyme behandelten Gruppe an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Galsulfase wurde bei 13 Patienten mit MPS VI bewertet, die 1 mg/kg Galsulfase als 4-stündige Infusion erhielten. Nach 24-wöchiger Behandlung betrug die mittlere (\pm Standardabweichung [SD]) maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) $2357 (\pm 1.560)$ ng/ml und die mittlere (\pm SD) Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) $5.860 (\pm 4.184)$ h \times ng/ml. Das mittlere (\pm SD) Verteilungsvolumen (V_z) betrug $316 (\pm 752)$ ml/kg und die mittlere (\pm SD) Plasma-Clearance (CL) $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. Die mittlere (\pm SD) Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) lag bei $22,8 (\pm 10,7)$ Minuten in Woche 24.

Die pharmakokinetischen Parameter bei an der Phase 1 teilnehmenden Patienten blieben langfristig stabil (über mindestens 194 Wochen).

Galsulfase ist ein Protein und wird Erwartungen zufolge über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt. Demzufolge dürfte eine eingeschränkte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Galsulfase nicht klinisch relevant beeinflussen. Die renale Elimination von Galsulfase spielt für die Clearance wohl nur eine untergeordnete Rolle (siehe unter Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einmal- und Mehrfachgaben, allgemeinen Reproduktionstoxizität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten lassen die vorläufigen erhobenen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität wurden nicht durchgeführt. Ein genotoxisches und kanzerogenes Potential wird nicht erwartet.

Die Ursache für die klinische Relevanz der Hepatotoxizität (Gallengangshyperplasie/periporale Entzündung), wie sie bei klinisch relevanten Dosen in Toxizitätsstudien nach mehrfacher Dosierung bei Affen beobachtet wurde, ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriummonohydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 18 Monate.

Verdünnte Lösungen:

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für bis zu 4 Tage bei Raumtemperatur (23°C – 27°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte Naglazyme aus Sicherheitsgründen sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung während des Gebrauchs verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C , gefolgt von 24 Stunden bei Raumtemperatur (23°C – 27°C) während der Anwendung, nicht überschreiten soll.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe unter Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Stopfen (silikonisierter Chlorobutylgummi) und einem Verschluss (aus Aluminium) mit Schnappdeckel (Polypropylen), 1 Durchstechflasche pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Jede Durchstechflasche Naglazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Das Konzentrat für die Herstellung einer Infusionslösung muss mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Dabei ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Es wird empfohlen, die verdünnte Naglazyme-Lösung den Patienten mit einem Infusions-Set zu infundieren, das mit einem $0,2$ µm In-line-Filter ausgestattet ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

6.7 Zubereitung der Naglazyme-Infusion (aseptische Arbeitsweise ist anzuwenden)

Zunächst ist die Zahl der je nach Körpergewicht des einzelnen Patienten für die Verdünnung benötigten Durchstechflaschen zu ermitteln. Diese müssen circa 20 Minuten vorher aus dem Kühlschrank genommen werden, damit diese Raumtemperatur annehmen können.

Vor der Verdünnung muss jede Durchstechflasche optisch auf feste Bestandteile und Verfärbungen kontrolliert werden. Die klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Lösung darf keine sichtbaren Partikel enthalten.

Aus einem 250 ml-Infusionsbeutel ist von der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung ein dem Gesamtvolumen des hinzuzufügenden Naglazyme entsprechendes Volumen zu entnehmen und zu verwenden. Für Patienten mit einem Gewicht unter 20 kg und solche, die Gefahr laufen, eine Flüssigkeitsüberlastung zu erleiden, ist die Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen sollte die Infusionsgeschwindigkeit (ml/min) gedrosselt werden, so dass sich die Infusionsdauer über nicht weniger als 4 Stunden erstreckt. Bei Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln kann das Volumen an Naglazyme direkt dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden.

Das Volumen an Naglazyme muss der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung langsam hinzugegeben werden.

Die Lösung muss vor der Infusion sanft geschwenkt werden.

Vor der Anwendung ist die Lösung optisch auf feste Bestandteile zu kontrollieren. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioMarin Europe Ltd.,
Axtell House
23-24 Warwick Street
London, W1B 5NQ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/324/001

9. DATUM ERTEILUNG DER DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24 Januar 2006

10. STAND DER INFORMATION

04/2006

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin