

FACHINFORMATION
(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYLASE „Dessau“ 150 I.E – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Hyaluronidase 150 I.E..

Eine Durchstechflasche HYLASE „Dessau“ 150 I.E. enthält:
150 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“ 150 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist ein weißes bis gelblich-weißes amorphes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombination von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. mit Lokalanästhetika bei Injektions-Anästhesie-Techniken (peribulbär, retrobulbär, sub-Tenon's) für ophthalmochirurgische Eingriffe.

HYLASE „Dessau“ 150 I.E. ist nur zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Rekonstituierte HYLASE „Dessau“ 150 I.E. – Injektionslösung kann bei peribulbärer, retrobulbärer und sub-Tenon's Injektion von Lokalanästhetika unmittelbar mit der Anästhetikum-Lösung (gezeigt für Mepivacain und Lidocain) gemischt werden. Als Dosis sind in der Mehrzahl der Fälle 15 I.E. Hyaluronidase/ml Anästhetikum ausreichend.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur unzureichende Daten für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. HYLASE „Dessau“ 150 I.E. sollte deshalb bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Injektionslösung zur Anwendung am Auge (peribulbär, retrobulbär, sub-Tenon) nach Rekonstitution.

HYLASE „Dessau“ 150 I.E. wird in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. HYLASE „Dessau“ 150 I.E. ist mit einigen Substanzen und Arzneimitteln inkompatibel, deshalb sollten sie getrennt verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2).

Hinweise zur Handhabung für medizinisches Fachpersonal siehe Abschnitt 6.3.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung beschränkt sich auf die Dauer des Eingriffs.

4.3 Gegenanzeigen

- HYLASE „Dessau“ 150 I.E. darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Hyaluronidase), bei Überempfindlichkeit gegenüber Rinderproteinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Gelatinehydrolysat) von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. bzw. allergischer Reaktion bei vorangegangener Therapie mit Hyaluronidase.
- HYLASE „Dessau“ 150 I.E. darf nicht angewendet werden bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, venösem Stau oder Schocksymptomen.
- Bei Plasmainfusionen darf HYLASE „Dessau“ 150 I.E. nicht angewendet werden, wenn die Serumproteinwerte des Patienten unter 5,5 g % (55 g/l) liegen.
- HYLASE „Dessau“ 150 I.E. darf nicht bei Patienten mit einer Infektion angewandt und nicht in ein infiziertes Areal injiziert werden.
- HYLASE „Dessau“ 150 I.E. darf nicht zur Reduktion von Schwellungen verwendet und nicht in Schwellungen injiziert werden, die durch Stiche oder Bisse hervorgerufen wurden.
- HYLASE „Dessau“ 150 I.E. darf nicht bei Krebspatienten angewendet werden, da keine Langzeituntersuchungen an Tumorpatienten vorliegen und deshalb ein erhöhtes Metastasierungsrisiko nicht mit Sicherheit auszuschließen ist.
- Drittes Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

HYLASE „Dessau“ 150 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. Bei Unsicherheit sollte vor Behandlungsbeginn ein Allergietest durchgeführt werden. Vor Injektion müssen daher alle entsprechenden Vorkehrungen getroffen werden, um im Falle einer Komplikation unmittelbare Gegenmaßnahmen einleiten zu können.

Der Patient sollte mindestens 20 Minuten nach Applikation von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. sorgfältig beobachtet werden.

HYLASE „Dessau“ 150 I.E. sollte nicht direkt auf der Kornea angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hyaluronidase ist inkompatibel mit einer Vielzahl von Substanzen und Arzneimitteln. Als Inhibitoren wirken: Antihistaminika, Salicylate, Heparin, Morphin, Chondroitinsulfat B, Gallensäuren, Dicumarol, Vitamin C, Flavonoide, Phenole, Fluor- und Magnesium-Ionen, Sulfonat-Detergenzien, Schwermetall-Ionen (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg) und Nicotinamid. Diese Substanzen sollten vor der Anwendung von Hyaluronidase nicht verabreicht werden.

Wenn HYLASE „Dessau“ 150 I.E. gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die als Wirkstoff Salicylsäurederivate enthalten, kann der resorptionsbeschleunigende Effekt von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. verringert sein.

Adrenalin, Histamin, Calcium, Phosphate und saure Phosphatasen 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“ 150 I.E. ist der Genuss von Alkohol zu vermeiden, da das Präparat die Wirkungen des Alkohols steigert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Anwendung von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. an schwangeren Frauen vor. Daher darf HYLASE „Dessau“ 150 I.E. ab dem 3. Trimenon nicht und im 1. und 2. Trimenon nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

HYLASE „Dessau“ 150 I.E. darf in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine speziellen Studien mit Hyaluronidase zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Fertilität vor.

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

Es muss im Einzelfall entschieden werden, ab welchem Zeitpunkt der Patient nach der Operation wieder 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 ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt:

Gelegentlich kann es nach Applikation von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. zu allergischen Reaktionen kommen, die in seltenen Fällen mit einer Schocksymptomatik einhergehen.

Vor Injektion müssen daher entsprechende Vorkehrungen getroffen werden (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die wiederholte Gabe von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. kann eine Sensibilisierung gegen Rinderprotein auslösen.

Allergische Reaktionen speziell am Auge:

In Einzelfällen wurde über lokale allergische Reaktionen nach Anwendung von Hyaluronidase in der Augen Chirurgie berichtet. Unter anderem wurden folgende Symptome beschrieben:

stark geschwollene Augenlider, Proptosis, Chemosis, eingeschränkte Okulomotorik, erhöhter intraokularer Druck, verminderter Visus, periorbitale Schwellungen und Erytheme, Pruritus, Schmerzen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt:

Durch Hyaluronidase-Anwendung können bestehende Infektionen verstärkt werden.

In seltenen Fällen kann es zu unangenehmen Injektionsschmerzen, Temperaturerhöhung, Zahnlockerung oder verstärkter Menstruationsblutung kommen.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung kann es insbesondere bei Kombination von HYLASE „Dessau“ 150 I.E. mit Lokalanästhetika zu einer Herabsetzung der beabsichtigten Wirkung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blut und blutbildende Organe / andere hämatologische Agenzien / Enzyme/ Hyaluronidase

ATC-Code: B06AA03

Wirkmechanismus

Das Enzym Hyaluronidase spaltet die interzelluläre Kittsubstanz, wobei Hyaluronsäure, Mukoitsäure und Chondroitinschwefelsäure hydrolysiert und dadurch die Permeabilität des Bindegewebes gesteigert wird.

Über diesen Mechanismus kommt es zur Resorptionsbeschleunigung subkutaner und intramuskulärer Injektionen.

Die Diffusion von injizierten Substanzen in die Gewebe wird verbessert. Das heißt, Hyaluronidase beschleunigt jeglichen Transport und die Verteilung von Substanzen im und aus dem Gewebe ("Spreading").

HYLASE „Dessau“ 150 I.E. wird durch Extraktion aus Stierhoden gewonnen und über mehrere Fällungs- und Adsorptionsschritte gereinigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Drei placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Phase III Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von 75 bzw. 150 I.E. Hyaluronidase als Adjuvans von Lokalanästhetika bei Kataraktoperationen oder Vitrektomie mit insgesamt 369 Patienten zeigten eine schnellere Anästhetika-Wirkung. Außerdem konnten ein geringeres Schmerzempfinden während der Operation, eine verbesserte Akinesie, eine ausreichende Muskelhypotonie des Auges und geringere zusätzliche Anästhetika-Gaben beobachtet werden.

Zahlreiche Studien mit insgesamt > 4.000 Patienten (mittleres Alter > 70 Jahre), die unter Anwendung von Lokalanästhetika mit oder ohne Hyaluronidase am Auge (peribulbär, retrobulbär, sub-Tenon) operiert wurden, zeigten ein schnelleres Einsetzen der Akinesie, ohne dass deren Dauer beeinflusst wurde. Eine geringere Anzahl an zusätzlichen Anästhetika-Gaben sowie ein insgesamt geringeres mittleres Anästhetika-Volumen wurden ebenfalls beobachtet.

Während eines Hyaluronidase-Mangels in den U.S.A. vermeldeten Prüfarzte eine erhöhte Inzidenz postoperativer Komplikationen, einschließlich Doppeltsehen, Strabismus und Ptosis. Diese Beobachtungen wurden durch eine Beobachtungsstudie mit 7.205 Patienten bestätigt. Während bei 3.582 Patienten mit zusätzlicher Hyaluronidase-Gabe kein Fall von Doppeltsehen auftrat, wurde bei 3.623 Patienten, die keine zusätzliche Hyaluronidase-Gabe erhielten, über 27 Fälle von Doppeltsehen nach der Operation berichtet (Inzidenz 0,75 %; $p = 0,0002$ vs Behandlung mit Hyaluronidase).

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 (HWZ) von 4,1 Minuten und einer terminalen Halbwertszeit $t_{1/2}$ von 39,9 Minuten. 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 Minuten. Die Serumspiegel betragen 1 Minute 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 sind bereits nach 2 Minuten in der Leber nachweisbar. 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 Minuten, gefolgt von der Niere (228 I.E./g; initial $t_{1/2} = 54$ Minuten). 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 Stunden aus dem intravaskulären in den extravaskulären Raum. In einer dritten Phase von 1 bis 3 Stunden wird die Hyaluronidase inaktiviert und eliminiert.

Der Hyaluronidaseeffekt bzw. die –aktivität im Gewebe hält trotz kurzer Halbwertszeiten mindestens 12 Stunden 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.

Im Harn ist Hyaluronidase bis zu 24 Stunden nach Verabreichung nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten basierend auf präklinischen Studien zur Toxizität bei Einzelgabe und wiederholter Gabe geben keinen Hinweis auf spezielle Gefahren für den Menschen. Zu berücksichtigen ist die

immunogene Wirkung. Da es sich bei HYLASE „Dessau“ 150 I.E. um ein Fremdprotein handelt, ist mit allergischen Reaktionen zu rechnen.

Präklinische Daten zur Reproduktionstoxizität, Mutagenität und zum kanzerogenen Potential liegen nicht vor. Derzeit kann ein Einfluss auf die Tumorprogression und Metastasierung aufgrund unterschiedlicher Tumoreigenschaften und widersprüchlicher Datenlage noch nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Eine Durchstechflasche HYLASE „Dessau“ 150 I.E. enthält 3 mg partialhydrolysierte Gelatine als Stabilisator.

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

Die Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Das Verfalldatum jeder Packung HYLASE „Dessau“ 150 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.

Die rekonstituierte Lösung ist sofort durch einen sterilen, einzelverpackten Filter (regenerierte Cellulose Membran, Porengröße 0,2µm, 4mm Durchmesser. Passender Luer-Lock-Anschluss) zu filtrieren. Die illustrierte Schritt-für-Schritt Anweisung befindet sich im Annex. Die filtrierte Lösung ist zum sofortigen, einmaligen Verbrauch bestimmt. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn diese nach Rekonstitution verfärbt ist. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Eine weitere Aufbewahrung ist wegen einer möglichen Keimansiedlung unzulässig.

Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Stabilitätsuntersuchungen von ungeöffneten Durchstechflaschen, welche 12 Monate durchgehend bei 25°C gelagert wurden, zeigen, 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.

Bei pH > 7,5 oder < 4,0 sowie Temperaturen > 50 °C wird HYLASE „Dessau“ 150 I.E. inaktiviert.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Packung HYLASE „Dessau“ 150 I.E. enthält 10 Durchstechflaschen HYLASE „Dessau“ 150 I.E. (Trockensubstanz in 1ml-Durchstechflasche). Die Durchstechflaschen bestehen aus klarem, farblosem Typ I Fiolax Glas (hydrolytische Klasse I) und haben graue Brombutyl-stopfen sowie blaue Flip-Kappen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

HYLASE „Dessau“ 150 I.E. wird in steriler physiologischer Natriumchloridlösung gelöst. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 4,5 und 7,0. Die rekonstituierte Lösung ist mischbar mit Mepivacain oder Lidocain.

Der krümelige Zerfall bzw. die Schichtdicke der Trockensubstanz haben keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit von HYLASE „Dessau“ 150 I.E.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Deutschland
phone +49 30 338427-0
e-mail info.germany@esteva.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr. 1-24533

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.06.2002 / 16.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig

Annex – Illustrierte Schritt-für-Schritt Anweisung für die Filtration

Benötigte Komponenten:

Alle verwendeten Komponenten müssen steril sein, um die Sterilität des Fertigarzneimittels zu gewährleisten.



Spritze (2-5 ml Volumen)
mit Luer-Lock Anschluss



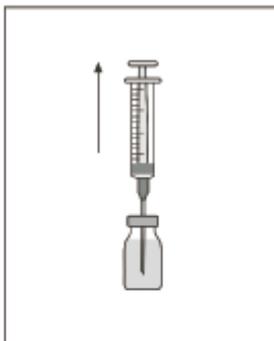
Passende Kanülen (2 Stück)
mit Luer-Lock-Anschluss



Spritzenvorsatzfilter mit
Luer-Lock-Anschluss



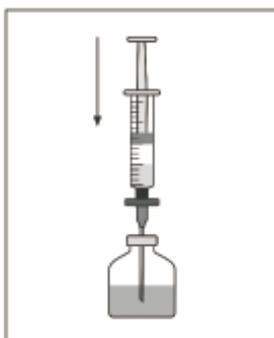
rekonstituierte
Hylase



Rekonstituierte Hylase wird über eine Kanüle in eine Spritze aufgezogen. Es empfiehlt sich zusätzlich ca. 1 ml Luft aufzuziehen.



Die Kanüle wird verworfen und durch eine neue an dem Luer-Lock Sterilfilter aufgesteckte Kanüle ersetzt.



Die in der Spritze befindliche Flüssigkeit wird über den Spritzenvorsatzfilter in das Anästhetikum gespritzt. Der Spritzenkolben wird komplett nach unten gedrückt.