

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Gliolan 30 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche enthält 1,17 g 5-Amino-4-oxopentansäure (5-ALA), entsprechend 1,5 g 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl).

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 23,4 mg 5-ALA, entsprechend 30 mg 5-ALA HCl.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.  
Das Pulver ist ein weißer bis cremeweißer Kuchen.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Gliolan ist bei Erwachsenen zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms (WHO-Grad III und IV) angezeigt.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dieses Arzneimittel sollte nur von erfahrenen Neurochirurgen angewendet werden, die mit der Operation maligner Gliome vertraut sind, über umfassende Fachkenntnisse in funktioneller Hirnanatomie verfügen und die eine Fortbildung zur fluoreszenzgestützten Operation absolviert haben.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg 5-ALA HCl pro Kilogramm Körpergewicht.

#### *Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien an Patienten mit klinisch relevanter Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt. Daher sollte dieses Arzneimittel bei solchen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Ältere Patienten*

Es gibt keine besonderen Hinweise für die Anwendung bei älteren Patienten mit normaler Organfunktion.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gliolan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Lösung sollte oral drei Stunden (Zeitspanne: 2-4 Stunden) vor der Anästhesie eingenommen werden. Die Anwendung von 5-ALA unter anderen Bedingungen als denjenigen, die in den klinischen Studien verwendet wurden, birgt ein nicht abzuschätzendes Risiko.

*Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels*  
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Porphyrine.
- Akute oder chronische Arten der Porphyrie.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

5-ALA-induzierte Fluoreszenz von Hirngewebe erlaubt keinen Rückschluss auf die neurologische Funktion des Gewebes. Daher sollte die Resektion fluoreszierenden Gewebes sorgfältig gegen die neurologische Funktion des fluoreszierenden Gewebes abgewogen werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, deren Tumor in unmittelbarer Nähe einer wichtigen neurologischen Funktion liegt und die vorbestehende fokale Defizite haben (z. B. Aphasie, Sehstörungen und Parese), die sich durch eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht bessern. Bei diesen Patienten zeigte sich bei der fluoreszenzgestützten Resektion ein höheres Risiko für kritische neurologische Defizite. Unabhängig vom Grad der Fluoreszenz sollte zu eloquenten kortikalen Arealen und subkortikalen Strukturen ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm eingehalten werden.

Bei allen Patienten mit einem Tumor in der Nähe einer wichtigen neurologischen Funktion sollten entweder prä- oder intraoperativ Maßnahmen ergriffen werden, um diese Funktion im Hinblick auf den Tumor zu lokalisieren und sichere Resektionsabstände zu wahren.

Nach der Gabe dieses Arzneimittels sollten die Augen und die Haut für 24 Stunden keinen starken Lichtquellen (z.B. OP-Beleuchtung, direktes Sonnenlicht oder helle, intensive Innenbeleuchtung) ausgesetzt werden. Die gleichzeitige Gabe anderer potenziell phototoxischer Substanzen (z.B. Tetrazykline, Sulfonamide, Fluoroquinolone, Hypericinextrakte) sollte vermieden werden (siehe auch Abschnitt 5.3).

Innerhalb der 24 Stunden nach der Gabe sollten andere potenziell hepatotoxische Arzneimittel gemieden werden.

Bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, da in der Fachliteratur verminderter systolischer und diastolischer Blutdruck, verminderter systolischer und diastolischer Blutdruck der Lungenarterie sowie verminderte vaskuläre Resistenz der Lunge berichtet wurde.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Patienten sollten nach der Gabe von Gliolan bis zu zwei Wochen keinen photosensibilisierenden Substanzen ausgesetzt werden.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von 5-ALA bei Schwangeren vor. Einige begrenzte tierexperimentelle Studien deuten auf eine embryotoxische Wirkung von 5-ALA in Verbindung mit einer Lichtexposition hin (siehe Abschnitt 5.3). Daher darf Gliolan während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 5-ALA oder sein Metabolit Protoporphyrin IX (PPIX) in die Muttermilch übergehen. Der Übergang von 5-ALA oder PPIX in die Milch wurde an Tieren nicht untersucht. Das Stillen sollte nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel für 24 Stunden unterbrochen werden.

## Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zum Einfluss von 5-ALA auf die Fertilität vor.

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

Nicht zutreffend, aber die Behandlung an sich wird einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nach der Anwendung dieses Arzneimittels zur fluoreszenzgestützten Gliom-Resektion beobachteten Nebenwirkungen sind in die beiden folgenden Kategorien eingeteilt:

- unmittelbare Reaktionen, die nach der oralen Gabe des Arzneimittels vor der Anästhesie auftreten (= wirkstoffspezifische Nebenwirkungen),
- kombinierte Wirkungen von 5-ALA, Anästhesie und Tumorsektion (= verfahrensspezifische Nebenwirkungen).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind unter anderem Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose, neurologische Störungen und Thromboembolie. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen sind Erbrechen, Übelkeit und ein Anstieg von Serumbilirubin, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase und Serumamylase.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Wirkstoffspezifische Nebenwirkungen

Herzerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Gelegentlich:</u> Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Gelegentlich:</u> Photosensitivitätsreaktion, Lichtdermatose

#### Verfahrensspezifische Nebenwirkungen

Das Ausmaß und die Häufigkeit verfahrensspezifischer neurologischer Nebenwirkungen sind abhängig von der Lokalisierung des Hirntumors und dem Grad der Resektion von Tumorgewebe in eloquenten Hirnarealen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig:</u>	Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Häufig:</u> <u>Gelegentlich:</u> <u>Sehr selten:</u>	Neurologische Erkrankungen (z.B. Hemiparese, Aphasie, Konvulsionen, Hemianopsie) Hirnödem Hypästhesie
Herzerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u>	Hypotonie
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig:</u>	Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Häufig:</u> <u>Sehr selten:</u>	Erbrechen, Übelkeit Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Sehr häufig:</u>	Erhöhtes Serumbilirubin, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Serumamylase

#### Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

In einer einarmigen Studie mit 21 gesunden männlichen Probanden konnte durch direkte UVA-Exposition bis zu 24 Stunden nach der oralen Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht 5-ALA HCl ein Hauterythem ausgelöst werden. Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung in Form von leichter Übelkeit wurde bei 1 von 21 Probanden berichtet.

In einer anderen monozentrischen Studie erhielten Patienten mit malignem Gliom 0,2 mg, 2 mg oder 20 mg/kg Körpergewicht 5-ALA HCl mit anschließender fluoreszenzgestützter Tumorsektion. Die einzige in dieser Studie berichtete Nebenwirkung war ein Fall von leichtem Sonnenbrand, der bei einem Patienten auftrat, der mit der höchstens Dosis behandelt worden war.

In einer einarmigen Studie mit 36 Patienten mit malignem Gliom wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 4 Patienten berichtet (leichte Diarrhö bei einem Patienten, mäßige Hypästhesie bei einem weiteren Patienten, mäßiger Schüttelfrost bei einem weiteren Patienten und arterielle Hypotonie 30 Minuten nach der Gabe von 5-ALA bei einem weiteren Patienten). Alle Patienten erhielten das Arzneimittel in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht und unterzogen sich einer fluoreszenzgestützten Resektion. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 28 Tage.

In einer vergleichenden, offenen Phase-III-Studie (MC-ALS.3/GLI) erhielten 201 Patienten mit malignem Gliom 5-ALA HCl in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht. 176 dieser Patienten unterzogen sich einer fluoreszenzgestützten Resektion mit anschließender Strahlenbehandlung. 173 Patienten unterzogen sich einer Standardresektion ohne Gabe des Arzneimittels sowie einer anschließenden Strahlentherapie. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug mindestens 180 Tage nach der Gabe. Zumindest möglicherweise arzneimittelspezifische Nebenwirkungen wurden bei 2/201 (1,0 %) Patienten berichtet: leichtes Erbrechen 48 Stunden nach der Operation und leichte Photosensibilität 48 Stunden nach der Operation. Ein weiterer Patient erhielt versehentlich eine Überdosierung des Arzneimittels (3000 mg statt 1580 mg). Die respiratorische Insuffizienz, die für diesen Patienten berichtet wurde, konnte durch Anpassung der Beatmung behandelt werden und normalisierte sich wieder vollständig. Ein stärker ausgeprägter vorübergehender Anstieg der Leberenzyme ohne klinische Symptome wurde bei den mit 5-ALA behandelten Patienten beobachtet. Höchstwerte traten zwischen 7 und 14 Tage nach der Gabe auf. Erhöhte Amylase- und Gesamtbilirubinspiegel sowie eine erhöhte Leukozytenzahl, aber eine verminderte Thrombozyten- und Erythrozytenzahl wurden beobachtet, jedoch waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

### 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**

In einer klinischen Studie erhielt ein 63-jähriger Patient mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung versehentlich eine Überdosierung 5-ALA HCl (3000 mg statt 1580 mg). Während der Operation entwickelte er eine respiratorische Insuffizienz, die durch Anpassung der Beatmung behandelt wurde. Nach der Operation zeigte sich bei diesem Patienten zudem ein Gesichtserythem. Es stellte sich heraus, dass der Patient mehr Licht ausgesetzt worden war, als im Rahmen dieser Studie erlaubt. Die respiratorische Insuffizienz sowie das Erythem klangen vollständig ab.

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen nach Bedarf ergriffen werden, einschließlich ausreichenden Schutzes vor starken Lichtquellen (z.B. direktes Sonnenlicht).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Sensibilisatoren für die photodynamische Therapie, ATC-Code: L01XD04

#### Wirkmechanismus

5-ALA ist ein natürlicher biochemischer Vorläufer des Häm, das in einer Reihe enzymatischer Reaktionen zu fluoreszierenden Porphyrinen, vor allem zu PPIX, metabolisiert wird. Die Synthese von 5-ALA wird über einen intrazellulären Pool von freiem Häm durch einen negativen Feedback-Mechanismus reguliert. Die Verabreichung eines Überschusses an exogenem 5-ALA umgeht die negative Feedback-Kontrolle, was zu einer Anreicherung von PPIX im Zielgewebe führt. Unter sichtbarem Licht kann die fluoreszierende Eigenschaft von PPIX (photodynamische Wirkung) in bestimmten Zielgeweben zur photodynamischen Diagnostik verwendet werden.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die systemische Anwendung von 5-ALA führt zu einer Überlastung des zellulären Porphyrin-Metabolismus sowie zu einer Anhäufung von PPIX in verschiedenen Epithel- und Krebsgeweben. Das Gewebe von malignen Gliomen (WHO-Grad III und IV, z.B. multiformes Glioblastom, Gliosarkom oder anaplastisches Astrozytom) zeigte ebenfalls eine Synthese und Anhäufung von Porphyrinen als Reaktion auf die Gabe von 5-ALA. Die PPIX-Konzentration ist in weißer Substanz deutlich geringer als in Kortex und Tumor. Das den Tumor umgebende Gewebe sowie normales Hirngewebe können ebenfalls betroffen sein, jedoch ist die 5-ALA-induzierte Bildung von PPIX in malignem Gewebe deutlich höher als in normalem Hirngewebe.

Im Gegensatz dazu konnte bei Tumoren niedrigen Malignitäts-Grades (WHO-Grad I und II, z.B. Medulloblastom, Oligodendrogliom) nach Gabe des Wirkstoffs keine Fluoreszenz beobachtet werden. Hirnmetastasen zeigten inkonsistente oder keine Fluoreszenz.

Das Phänomen der Akkumulation von PPIX in malignen Gliomen der WHO-Grade III und IV kann durch eine erhöhte Aufnahme von 5-ALA in das Tumorgewebe erklärt werden bzw. durch eine veränderte Expression oder Aktivität von Enzymen (z.B. Ferrochelatase), die an der Biosynthese von Hämoglobin in den Tumorzellen beteiligt sind. Mögliche Erklärungen für eine erhöhte Aufnahme von 5-ALA sind eine gestörte Blut-Hirn-Schranke, eine gesteigerte Neovaskularisierung sowie eine Überexpression von Membrantransportern im Gliomgewebe.

Nach Stimulierung mit blauem Licht ( $\lambda=400-410$  nm) fluoresziert PPIX stark (Höchstwert bei  $\lambda=635$  nm), was durch geeignete Anpassung eines neurochirurgischen Standardmikroskops sichtbar gemacht werden kann.

Die Fluoreszenz-Emission kann als intensive (deutliche) rote Fluoreszenz (entspricht vitalem, solidem Tumorgewebe) und undeutliche rosa Fluoreszenz (entspricht infiltrierenden Tumorzellen) klassifiziert werden, während normales Gewebe, das keine erhöhten PPIX-Konzentrationen aufweist, das blau-violette Licht reflektiert und blau erscheint.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Phase I/II-Studie mit 21 Patienten hat sich eine Dosis-Wirksamkeits-Beziehung zwischen der Höhe der Dosis und dem Ausmaß sowie der Qualität der Fluoreszenz im Tumorkern gezeigt: höhere Dosen von 5-ALA erhöhten Qualität und Ausmaß der Fluoreszenz des Tumorkerns im Vergleich zur Abgrenzung des Tumorkerns unter Standardbeleuchtung. Die höchste Dosis (20 mg/kg Körpergewicht) erwies sich als die wirksamste.

Ein positiver Vorhersagewert der Fluoreszenz des Gewebes von 84,8 % (90 % KI: 70,7 %-93,8 %) wurde festgestellt. Dieser Wert wurde definiert als der Anteil Patienten mit positivem Tumorzellnachweis in allen Biopsien, die in Bereichen mit schwacher und starker Fluoreszenz entnommen wurden. Der positive Vorhersagewert war bei starker Fluoreszenz höher (100,0 %; 90 % KI: 91,1 %-100,0 %) als bei schwacher Fluoreszenz (83,3 %; 90 % KI: 68,1 %-93,2 %). Die Ergebnisse basierten auf einer Phase-II-Studie mit 33 Patienten, die 5-ALA HCl in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht erhielten.

Die resultierende Fluoreszenz wurde als intraoperativer Marker für das Gewebe des malignen Glioms verwendet, um die operative Resektion dieser Tumoren zu verbessern.

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden 349 Patienten mit Verdacht auf ein malignes Gliom, welches vollständig resezierbar erschien, entweder einer fluoreszenzgestützten Resektion nach Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht 5-ALA HCl oder einer konventionellen Resektion unter Weißlicht unterzogen. In der Versuchsgruppe wurde der kontrastmittelverstärkte Tumor bei 64 % der Patienten entfernt, gegenüber 38 % in der Kontrollgruppe ( $p<0,0001$ ).

Bei der Nachuntersuchung sechs Monate nach der Tumorsektion hatten 20,5 % der mit 5-ALA behandelten Patienten sowie 11 % der Patienten, die einer Standardoperation unterzogen worden waren, ohne Fortschreiten der Erkrankung überlebt. Der Unterschied war unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests statistisch signifikant ( $p=0,015$ ).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens war keine signifikante Steigerung zu beobachten, jedoch war diese Studie statistisch nicht ausgelegt, um solche Unterschiede aufdecken zu können.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Allgemeine Eigenschaften

Dieses Arzneimittel ist in wässrigen Lösungen gut löslich. Nach der Einnahme ist 5-ALA selbst nicht fluoreszent, wird aber vom Tumorgewebe aufgenommen (siehe Abschnitt 5.1) und intrazellulär zu fluoreszierenden Porphyrinen, vor allem zu PPIX, metabolisiert.

#### Resorption

Als Trinklösung wird 5-ALA schnell und vollständig resorbiert. Die Plasmaspiegel von 5-ALA erreichen 0,5-2 Stunden nach oraler Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht ihren Höchstwert. Die Plasmaspiegel gehen 24 Stunden nach der oralen Gabe einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht auf die Ausgangswerte zurück. Der Einfluss von Nahrungsmitteln wurde nicht untersucht, da dieses Arzneimittel üblicherweise vor der Einleitung der Anästhesie auf nüchternen Magen eingenommen wird.

### Verteilung und Biotransformation

5-ALA wird vor allem von der Leber, den Nieren, den Endothelzellen und der Haut sowie von malignen Gliomen (WHO-Grad III und IV) aufgenommen und zu fluoreszierendem PPIX metabolisiert. Vier Stunden nach der oralen Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht 5-ALA HCl ist der höchste PPIX-Plasmaspiegel erreicht. Die PPIX-Plasmaspiegel nehmen in den folgenden 20 Stunden schnell ab und sind 48 Stunden nach der Gabe nicht mehr nachweisbar. Bei der empfohlenen Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht ist das Verhältnis der Fluoreszenz des Tumors zu dem des normalen Gewebes für gewöhnlich hoch und bietet für wenigstens 9 Stunden einen klaren Kontrast für die Visualisierung von Tumorgewebe unter blau-violetttem Licht.

Neben dem Tumorgewebe wurde eine schwache Fluoreszenz des Plexus choroideus beobachtet. 5-ALA wird auch von anderen Geweben aufgenommen und zu PPIX metabolisiert, z.B. von der Leber, den Nieren oder der Haut (siehe Abschnitt 4.4). Die Bindung von 5-ALA an Plasmaproteine ist nicht bekannt.

### Elimination

5-ALA wird schnell eliminiert bei einer terminalen Halbwertszeit von 1-3 Stunden. Etwa 30 % einer oral gegebenen Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht wird innerhalb von 12 Stunden unverändert über den Urin ausgeschieden.

### Linearität/Nichtlinearität

Es besteht eine Dosisproportionalität zwischen den AUC<sub>0-inf</sub>-Werten von 5-ALA und den verschiedenen oralen Dosierungen dieses Arzneimittels.

### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von 5-ALA bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Konventionelle Studien zur Sicherheitspharmakologie wurden unter Lichtausschluss an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die Gabe von 5-ALA beeinflusst nicht die Funktion des Gastrointestinaltrakts und des zentralen Nervensystems. Eine leicht erhöhte Salurese kann nicht ausgeschlossen werden.

Die einmalige Gabe hoher Dosen 5-ALA bei Mäusen oder Ratten führt zu unspezifischen Intoleranzerscheinungen ohne makroskopische Anomalitäten oder Zeichen einer verzögerten Toxizität. Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholten Gaben, die an Ratten und Hunden durchgeführt wurden, zeigten dosisabhängige Nebenwirkungen in Form von histologischen Veränderungen der Gallengänge (nicht reversibel innerhalb eines Erholungszeitraums von 14 Tagen), eines vorübergehenden Anstiegs der Transaminasen, der LDH, des Gesamtbilirubins, des Gesamtcholesterins, des Kreatinins, des Harnstoffs sowie Erbrechen (ausschließlich bei Hunden). Zeichen einer systemischen Toxizität (kardiovaskuläre und respiratorische Parameter) traten bei höheren Dosen beim anesthesierten Hund auf: Bei intravenöser Gabe von 45 mg/kg Körpergewicht wurde eine leichte Abnahme des peripheren arteriellen Blutdrucks und des linksventrikulären systolischen Blutdrucks beobachtet. Fünf Minuten nach der Gabe waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Es wird angenommen, dass diese kardiovaskulären Wirkungen auf die intravenöse Art der Anwendung zurückzuführen sind.

Die nach der Behandlung mit 5-ALA *in vitro* und *in vivo* beobachtete Phototoxizität steht offensichtlich in engem Zusammenhang mit der dosis- und zeitabhängigen Induktion der PPIX-Synthese in den bestrahlten Zellen oder Geweben. Eine Zerstörung von Talgzellen, fokale epidermale Nekrose mit vorübergehender akuter Entzündung und diffusen reaktiven Veränderungen in den Keratinozyten sowie vorübergehendes sekundäres Ödem und Entzündung der Haut wurden beobachtet. Dem Licht ausgesetzte Haut erholte sich vollständig, mit Ausnahme einer anhaltenden Verminderung der Anzahl der Haarfollikel. Entsprechend werden allgemeine Maßnahmen empfohlen,



um die Augen und die Haut für mindestens 24 Stunden nach der Gabe dieses Arzneimittels vor Licht zu schützen.

Obwohl keine grundlegenden Studien zu den Auswirkungen von 5-ALA auf Reproduktion und Entwicklung durchgeführt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die 5-ALA-induzierte Porphyrinsynthese nur bei gleichzeitiger direkter Lichtexposition zu einer embryotoxischen Wirkung in Mäuse-, Ratten- und Hühnerembryos führen kann. Dieses Arzneimittel sollte daher nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden. Die Gabe einer übermäßig hohen Einzeldosis von 5-ALA bei Ratten führte zu einer reversiblen Verminderung der Fruchtbarkeit bei Männchen, die für zwei Wochen nach der Gabe anhielt.

Bei der Mehrzahl der im Dunkeln durchgeführten Untersuchungen zur Genotoxizität zeigte sich kein genotoxisches Potenzial für 5-ALA. Die Verbindung induziert möglicherweise eine Photogenotoxizität bei nachfolgender Bestrahlung oder Lichtexposition, die offenbar mit der Induktion der Porphyrinsynthese in Zusammenhang steht. Es wurden keine Langzeituntersuchungen *in vivo* zur Karzinogenität durchgeführt. Jedoch dürfte in Anbetracht der therapeutischen Indikation eine einmalige orale Behandlung mit 5-ALA mit keinem ernstesten potenziellen karzinogenen Risiko verbunden sein.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche  
3 Jahre.

#### Rekonstituierte Lösung

Die physikalisch-chemische Stabilität der rekonstituierten Lösung beträgt 24 Stunden bei 25°C.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ II) mit Butyl-Gummistopfen, enthält 1,5 g Pulver zur Rekonstitution in 50 ml Trinkwasser.

Packungsgrößen: 1, 2 und 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Lösung zum Einnehmen wird zubereitet, indem die Menge Pulver einer Durchstechflasche in 50 ml Trinkwasser aufgelöst wird. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit.

Gliolan ist nur zur einmaligen Anwendung geeignet und nicht verbrauchter Inhalt ist nach der ersten Anwendung zu entsorgen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Deutschland  
Tel.: +49 (0)4103 8006 0  
Fax: +49 (0)4103 8006 100

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/413/001-003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 07. September 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 12. September 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP wird innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde, vorgelegt.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Gliolan sollte ausschließlich von Neurochirurgen verwendet werden, die eine Fortbildung absolviert haben, die die folgenden Standards erfüllt:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll vor der Markteinführung in Übereinkunft mit den zuständigen Behörden der Mitgliedsländer Folgendes umsetzen:

- Eine Fortbildung für Neurochirurgen mit dem Ziel, Risiken zu minimieren und einen sicheren und wirksamen Gebrauch des Arzneimittels zu unterstützen. Die Fortbildung findet an qualifizierten Ausbildungsstätten unter der Leitung qualifizierter Ausbilder statt. Die Fortbildung soll Maßnahmen beinhalten, durch die die Risiken von unerwünschten Ereignissen durch eine fluoreszenzgestützte Operation mit Gliolan minimiert werden (insbesondere schwerwiegende neurologische unerwünschte Ereignisse). Dies erfolgt über eine angemessene Ausbildung über:
  - a) Theorie und Grundprinzipien der fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan sowie der Resektion des malignen Glioms, einschließlich Methoden zur Identifizierung eloquenter Areale;
  - b) Anleitung vor Ort zur Verwendung des Fluoreszenzmikroskops, einschließlich Gefahrenquellen und Problemerkennung;
  - c) Differenzierung der Fluoreszenzintensität, Einhalten von sicheren Abständen zu eloquenten Arealen;
  - d) Anwendung der fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan (einschließlich Teilnahme an mindestens einer fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan im Operationsaal mit Anleitung vor Ort zur Verwendung des Mikroskops oder Demonstration einer fluoreszenzgestützten Resektion anhand eines Videos);
  - e) das gegenwärtige Verständnis der Nutzen und Risiken einer zytoreduktiven Operation in der Behandlung von Patienten mit malignen Gliomen;
  - f) die theoretischen Grundlagen der Porphyrin-Akkumulation in malignen Gliomen;
  - g) die technischen Grundlagen der fluoreszenzgestützten Resektion mit Gliolan;
  - h) Identifizierung geeigneter Kandidaten für fluoreszenzgestützte Resektionen mit Gliolan;
  - i) Anwendung von Gliolan in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt sowie Verständnis der Bedeutung der gleichzeitigen Gabe von Kortikosteroiden;
  - j) Identifikation von Patienten mit einem Risiko für neurologische Defizite bei fluoreszenzgestützten Resektionen mit Gliolan mit besonderem Schwerpunkt auf Aphasien und anderen kritischen fokalen Defiziten;
  - k) Methoden zur Verminderung intraoperativer Risiken (mikrochirurgische Technik, neurophysiologische Überwachung, Wahl der Vorgehensweise) und wie diese einzusetzen sind;
  - l) Erkennung von Fluoreszenz für die Resektion mit Hilfe des Operationsmikroskops in einem praktischen Rahmen im Operationsaal;
  - m) Nutzen und Risiken fluoreszenzgestützter Resektionen mit Gliolan.

Mindestanforderungen für einen qualifizierten Fortbildungsleiter sind:

- behördliche Zulassung als Neurochirurg gemäß lokalen, nationalen Anforderungen;
- vorherige erfolgreiche Teilnahme an einer Fortbildung oder einem vergleichbaren Lehrgang während einer Phase-III-Studie;
- Erfahrung mit fluoreszenzgestützter Operation mit Gliolan in mindestens 20 Fällen.

Mindestanforderungen für eine qualifizierte Ausbildungsstätte sind:

- ein für die fluoreszenzgestützte Resektion modifiziertes Mikroskop;
- eine ausreichende Anzahl an Fällen (mindestens 10 Patienten pro Jahr) mit malignen Gliomen (WHO-Grade III und IV);
- neurophysiologische Überwachungsmethoden für die Operation in eloquenten Hirnarealen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gliolan 30 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 1,17 g 5-Amino-4-oxopentansäure, entsprechend 1,5 g 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl).

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 23,4 mg 5-Amino-4-oxopentansäure, entsprechend 30 mg 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

1 Durchstechflasche

2 Durchstechflaschen

10 Durchstechflaschen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung: 24 Stunden bei 25 °C.



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung – nach der ersten Anwendung ist nicht verbrauchter Inhalt zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/413/001  
EU/1/07/413/002  
EU/1/07/413/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****Etikett der Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Gliolan 30 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält 1,17 g 5-Amino-4-oxopentansäure, entsprechend 1,5 g 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen nach Rekonstitution.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung – nach der ersten Anwendung ist nicht verbrauchter Inhalt zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

medac GmbH

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Gliolan 30 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Gliolan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Gliolan beachten?
3. Wie ist Gliolan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gliolan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Gliolan und wofür wird es angewendet?

Gliolan wird angewendet, um während einer Tumoroperation bestimmte Hirntumoren (so genannte maligne Gliome) sichtbar zu machen.

Gliolan enthält eine Substanz namens 5-Amino-4-oxopentansäure (5-ALA). 5-ALA sammelt sich vorzugsweise in Tumorzellen an, in denen es in eine andere, ähnliche Substanz umgewandelt wird. Wird der Tumor dann blauem Licht ausgesetzt, strahlt diese neue Substanz ein rot-violettes Licht aus, wodurch leichter zu erkennen ist, was normales Gewebe und was Tumorgewebe ist. Dadurch kann der Chirurg den Tumor besser entfernen, ohne dabei gesundes Gewebe zu verletzen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Gliolan beachten?

##### Gliolan darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen 5-ALA oder Porphyrine sind.
- wenn bekannt ist oder der Verdacht besteht, dass Sie an einer akuten oder chronischen Art der Porphyrurie leiden (vererbte oder erworbene Störung bestimmter Enzyme, die bei der Bildung von rotem Blutfarbstoff eine Rolle spielen).
- wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Gliolan einnehmen.

- Nach der Einnahme dieses Arzneimittels müssen Sie 24 Stunden lang **Ihre Augen und Ihre Haut vor starken Lichtquellen** (z.B. direktes Sonnenlicht oder helle, intensive Innenbeleuchtung) **schützen**.
- Wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden oder in der Vergangenheit an einer Herzerkrankung gelitten haben, informieren Sie Ihren Arzt. In diesem Fall ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden, da Ihr Blutdruck sinken kann.

##### Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit verminderter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt. Daher sollte dieses Arzneimittel bei solchen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

### **Ältere Patienten**

Es gibt keine besonderen Hinweise für die Anwendung bei älteren Patienten mit normaler Organfunktion.

### **Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)**

Es gibt keine Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Gliolan bei Kindern und Jugendlichen. Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### **Einnahme von Gliolan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, vor allem Arzneimittel, die Hautprobleme verursachen können, wenn die Haut starken Lichtquellen ausgesetzt ist (z.B. einige Arzneimittel, die man Antibiotika nennt). Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (z.B. Hypericin oder Johanniskraut-Extrakte). Ein Fall von schwerem Sonnenbrand, der 5 Tage anhielt, wurde nach der gleichzeitigen Einnahme dieses Arzneimittels zusammen mit einem Hypericin-Extrakt bei einem Patienten berichtet. Sie sollten bis zu 2 Wochen nach der Einnahme von Gliolan keine derartigen Mittel einnehmen.

In den 24 Stunden nach der Einnahme von Gliolan sollten Sie jegliche andere Arzneimittel vermeiden, die die Leber schädigen können.

### **Einnahme von Gliolan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Dieses Arzneimittel wird normalerweise nur einmal angewendet, und zwar 2-4 Stunden vor der Narkose für die Operation bestimmter Hirntumoren namens Gliom. Vor der Narkose sollten Sie wenigstens 6 Stunden nichts essen oder trinken.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Es ist nicht bekannt, ob Gliolan das ungeborene Kind schädigen kann. Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind.

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Gliolan in die Muttermilch übergeht. Stillende Mütter sollten für 24 Stunden nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **3. Wie ist Gliolan einzunehmen?**

Dieses Arzneimittel ist ein Pulver, das vor der Anwendung mit Trinkwasser gemischt werden muss. Dies wird immer von einem Apotheker oder vom Pflegepersonal übernommen, nicht von Ihnen selbst. Die normale Dosis beträgt 20 mg 5-ALA HCl pro Kilogramm Körpergewicht. Der Apotheker oder das Pflegepersonal wird die genaue Dosis ermitteln, die für Sie benötigt wird. Sie müssen die zubereitete Lösung 2-4 Stunden vor der Narkose trinken.

Wenn die Narkose/Operation um einige Stunden verschoben wird, dürfen Sie keine zusätzlichen Dosen dieses Arzneimittels bekommen. Wenn die Operation um einen oder mehrere Tage verschoben wird, kann eine neue Dosis dieses Arzneimittels 2-4 Stunden vor der Narkose eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Gliolan eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Gliolan eingenommen haben, als Sie sollten, wird Ihr Arzt über die notwendigen Maßnahmen entscheiden, um jegliche Probleme zu vermeiden, einschließlich des ausreichenden Schutzes vor starkem Licht (z.B. direktes Sonnenlicht).

### **Wenn Sie die Einnahme von Gliolan vergessen haben**

Dieses Arzneimittel wird nur einmal gegeben, nämlich am Tag der Operation, 2-4 Stunden vor Einleitung der Narkose. Wenn Sie vergessen haben, das Arzneimittel in diesem Zeitraum einzunehmen, ist es nicht ratsam, es unmittelbar vor der Einleitung der Narkose einzunehmen. In diesem Fall müssen Narkose und Operation wenn möglich um mindestens zwei Stunden verschoben werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind unter anderem leichte Veränderungen des Blutbildes (rote und weiße Zellen, Blutplättchen), neurologische Störungen (Störungen, die das Nervensystem betreffen, wie Hemiparese [teilweise Lähmung einer Körperhälfte]) und Thromboembolie (Blutgerinnsel, die Blutgefäße blockieren können). Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen sind Erbrechen, Übelkeit und eine leichte Erhöhung einiger Enzyme (Transaminasen,  $\gamma$ -GT, Amylase) oder von Bilirubin (ein Pigment der Galle, das von der Leber beim Abbau von rotem Blutfarbstoff gebildet wird) im Blut.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Beschwerden auftreten.

Die Aufteilung der Nebenwirkungen erfolgt in die beiden folgenden Kategorien:

- Nebenwirkungen, die unmittelbar nach Einnahme von Gliolan und vor der Narkose auftreten
- gemeinsame Nebenwirkungen von Gliolan, Narkose und operativer Entfernung des Tumors

Nach der Einnahme von Gliolan und vor Einleitung der Narkose können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):**

Übelkeit, Senkung des Blutdrucks, Hautreaktionen (z.B. sonnenbrandartiger Hautausschlag).

In Kombination mit der Narkose und der Entfernung des Tumors können weitere Nebenwirkungen auftreten:

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen):**

Leichte Veränderungen des Blutbildes (rote und weiße Zellen, Blutplättchen) und leichte Erhöhung einiger Enzyme (Transaminasen,  $\gamma$ -GT, Amylase) oder Bilirubin (ein Pigment der Galle, das von der Leber beim Abbau von rotem Blutfarbstoff gebildet wird) im Blut. Diese Veränderungen erreichen ihre stärkste Ausprägung 7 bis 14 Tage nach der Operation. Diese Veränderungen gehen innerhalb einiger Wochen wieder vollständig zurück. Gewöhnlich sind diese Veränderungen mit keinerlei Krankheitszeichen verbunden.

#### **Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen):**

Übelkeit, Erbrechen, neurologische Erkrankungen (Erkrankungen, die das Nervensystem betreffen, wie Hemiparese [teilweise Lähmung einer Körperhälfte], Aphasie [vollständiger oder teilweiser Verlust der Fähigkeit, sich sprachlich zu äußern oder Sprache zu verstehen], Konvulsionen [Krämpfe] und Hemianopsie [halbseitiger Gesichtsfeldausfall eines oder beider Augen]) und Thromboembolie (Blutgerinnsel, die Blutgefäße blockieren können).

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):**

Senkung des Blutdrucks, Hirnödem (Hirnschwellung).

**Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):**

Hypästhesie (herabgesetzte Berührungsempfindlichkeit) und Durchfall (weicher oder wässriger Stuhl).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Gliolan aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die physikalisch-chemische Stabilität der rekonstituierten Lösung beträgt 24 Stunden bei 25 °C.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Gliolan enthält**

Der Wirkstoff ist 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl). Eine Durchstechflasche enthält 1,17 g 5-Amino-4-oxopentansäure (5-ALA), entsprechend 1,5 g 5-ALA HCl.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 23,4 mg 5-ALA, entsprechend 30 mg 5-ALA HCl.

### **Wie Gliolan aussieht und Inhalt der Packung**

Dieses Arzneimittel ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Das Pulver ist ein weißer bis cremeweißer Kuchen. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit.

Gliolan ist in Packungen mit 1, 2 oder 10 Durchstechflaschen aus Glas erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

Tel.: +49 (0)4103 8006-0

Fax: +49 (0)4103 8006-100



**Hersteller**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG**

**BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME  
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS, DIE VOM MITGLIEDSSTAAT UMGESETZT  
WERDEN MÜSSEN**

## **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS, DIE VOM MITGLIEDSSTAAT UMGESETZT WERDEN MÜSSEN**

Der Mitgliedsstaat sollten sicherstellen, dass alle Bedingungen und Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, wie unten beschrieben, umgesetzt werden:

Gliolan sollte ausschließlich von Neurochirurgen verwendet werden, die einen Lehrgang absolviert haben, der die folgenden Standards erfüllt:

Die Mitgliedsstaaten sollen mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor der Markteinführung Maßnahmen vereinbaren, um das Folgende umzusetzen:

- Eine Fortbildung für Neurochirurgen mit dem Ziel, Risiken zu minimieren und einen sicheren und wirksamen Gebrauch des Arzneimittels zu unterstützen. Die Fortbildung findet an qualifizierten Ausbildungsstätten unter der Leitung qualifizierter Ausbilder statt. Die Fortbildung soll Maßnahmen beinhalten, durch die die Risiken von unerwünschten Ereignissen durch eine fluoreszenzgestützte Operation mit Gliolan minimiert werden (insbesondere schwerwiegende neurologische unerwünschten Ereignisse). Dies erfolgt über eine angemessene Ausbildung über:
  - a) Theorie und Grundprinzipien der fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan sowie der Resektion des malignen Glioms, einschließlich Methoden zur Identifizierung eloquenter Areale;
  - b) Anleitung vor Ort zur Verwendung des Fluoreszenzmikroskops, einschließlich Gefahrenquellen und Problemerkennung;
  - c) Differenzierung der Fluoreszenzintensität, Einhalten von sicheren Abständen zu eloquenten Arealen;
  - d) Anwendung der fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan (einschließlich Teilnahme an mindestens einer fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan im Operationssaal mit Anleitung vor Ort zur Verwendung des Mikroskops oder Demonstration einer fluoreszenzgestützten Resektion anhand eines Videos);
  - e) das gegenwärtige Verständnis der Nutzen und Risiken einer zytoreduktiven Operation in der Behandlung von Patienten mit malignen Gliomen;
  - f) die theoretischen Grundlagen der Porphyrin-Akkumulation in malignen Gliomen;
  - g) die technischen Grundlagen der fluoreszenzgestützten Resektion mit Gliolan;
  - h) Identifizierung geeigneter Kandidaten für fluoreszenzgestützte Resektionen mit Gliolan;
  - i) Anwendung von Gliolan in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt sowie Verständnis der Bedeutung der gleichzeitigen Gabe von Kortikosteroiden;
  - j) Identifikation von Patienten mit einem Risiko für neurologische Defizite bei fluoreszenzgestützten Resektionen mit Gliolan mit besonderem Schwerpunkt auf Aphasien und anderen kritischen fokalen Defiziten;
  - k) Methoden zur Verminderung intraoperativer Risiken (mikrochirurgische Technik, neurophysiologische Überwachung, Wahl der Vorgehensweise) und wie diese einzusetzen sind;
  - l) Erkennung von Fluoreszenz für die Resektion mit Hilfe des Operationsmikroskops in einem praktischen Rahmen im Operationssaal;
  - m) Nutzen und Risiken fluoreszenzgestützter Resektionen mit Gliolan.

Mindestanforderungen für einen qualifizierten Fortbildungsleiter sind:

- behördliche Zulassung als Neurochirurg gemäß lokalen, nationalen Anforderungen;
- vorherige erfolgreiche Teilnahme an einer Fortbildung oder einem vergleichbaren Lehrgang während einer Phase-III-Studie;
- Erfahrung mit fluoreszenzgestützter Operation mit Gliolan in mindestens 20 Fällen.

Mindestanforderungen für eine qualifizierte Ausbildungsstätte sind:

- ein für die fluoreszenzgestützte Resektion modifiziertes Mikroskop;
- eine ausreichende Anzahl an Fällen (mindestens 10 Patienten pro Jahr) mit malignen Gliomen (WHO-Grade III und IV);
- neurophysiologische Überwachungsmethoden für die Operation in eloquenten Hirnarealen.