1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche 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.
Die Gesamtanzahl an Flaschen, die für die geplante Dosis des jeweiligen Patienten benötigt werden, kann anhand der folgenden Gleichung bestimmt werden (aufgerundet bis zur nächsten ganzen Flasche):

$$\textit{Anzahl an Flaschen} = \frac{\textit{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\textit{75 kg/Flasche}}$$

Das Applikationsvolumen, das für die geplante Dosis des jeweiligen Patienten benötigt wird, kann anhand der folgenden Gleichung errechnet werden:

$$\textit{Applikationsvolumen (ml)} = \frac{\textit{Körpergewicht des Patienten (kg)} \times \textit{20 mg/kg}}{\textit{30 mg/ml}}$$

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.

Verschiebt sich der Operationsbeginn um mehr als 12 Stunden, sollte ein neuer Operationstermin für den nächsten Tag oder später angesetzt werden. Eine weitere Dosis des Arzneimittels kann 2 – 4 Stunden vor der Narkose eingenommen werden.

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.

Bei der Anwendung von 5-ALA zur Visualisierung des malignen Glioms während der Operation können falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse auftreten. Nicht fluoreszierendes Gewebe im Operationsfeld schließt das Vorliegen eines Tumors bei Gliom-Patienten nicht aus. Andererseits kann eine Fluoreszenz in Bereichen auftreten, in denen abnormales Hirngewebe (wie z. B. reaktive Astrozyten, atypische Zellen), nekrotisches Gewebe, eine Entzündung, Infektionen (wie z. B. Pilz- oder bakterielle Infektionen oder Abszesse), ein ZNS-Lymphom oder Metastasen von anderen Tumoren vorhanden sind.

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 Tumorresektion (= verfahrensspezifische Nebenwirkungen).

Die schwerwiegendsten 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 (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 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	Gelegentlich: Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich: 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	Sehr häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Neurologische Erkrankungen (z. B. Hemiparese, Aphasie, Konvulsionen, Hemianopsie) Gelegentlich: Hirnödem Sehr selten: Hypästhesie
Herzerkrankungen	Gelegentlich: Hypotonie
Gefäßerkrankungen	Häufig: Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Erbrechen, Übelkeit Sehr selten: Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig: 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 21 Patienten mit malignem Gliom 0,2 mg, 2 mg oder 20 mg/kg Körpergewicht 5-ALA HCl mit anschließender fluoreszenzgestützter Tumorresektion. 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 (3.000 mg statt 1.580 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

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

In einer klinischen Studie erhielt ein 63-jähriger Patient mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung versehentlich eine Überdosierung 5-ALA HCl (3.000 mg statt 1.580 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 Häms, 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. 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. Oligodendrogliom) nach Gabe des Wirkstoffs keine Fluoreszenz beobachtet werden. Medulloblastome oder Hirnmetastasen ergaben inkonsistente Resultate oder zeigten 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 (λ = 400 – 410 nm) fluoresziert PPIX stark (Höchstwert bei λ = 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 Tumorresektion 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-violettem 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/Nicht-Linearität
Es besteht eine Dosisproportionalität zwischen den $AUC_{0-inf.}$-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 Anormalitäten 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 anästhesierten 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 Einmaldosis 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 ernsten 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 Flasche
4 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche 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

Flasche aus farblosem Glas (Typ I) mit Butyl-Gummistopfen, enthält 1,5 g Pulver zur Rekonstitution in 50 ml Trinkwasser.
Packungsgrößen: 1, 2 und 10 Flaschen.
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 Flasche in 50 ml Trinkwasser aufgelöst wird. Der Inhalt einer mit 50 ml Trinkwasser rekonstituierten Flasche Gliolan 30 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen entspricht einer Gesamtdosis von 1.500 mg 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl). 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

photonamic GmbH & Co. KG
Eggerstedter Weg 12
25421 Pinneberg
Deutschland

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: 30. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

15/07/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt