

medac GmbH | Postfach 1355 | 22872 Wedel

Firma Mustermann
z.Hd. Max Mustermann
Adresse Musterfirma
Ort Musterstadt

Sitz der Gesellschaft:

medac GmbH
Theaterstraße 6
22880 Wedel
GermanyTel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100
www.medac.de

01.12.2020

Gliolan (5-Aminolävulinsäure, 5-ALA): Hinweise zum Vorgehen bei zeitlich verschobenen Operationen und Informationen zu Fluoreszenzen bei nicht hochgradigen Gliomen

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie die Firma medac GmbH über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Gelegentlich kommt es zu Verzögerungen und zeitlichen Verschiebungen des chirurgischen Eingriffs, obwohl 5-ALA bereits verabreicht wurde. Es ist weitgehend unbekannt, wie lange eine verwertbare Fluoreszenz nach dem für einen hohen Kontrast in Tumorzellen definierten Zeitfenster anhält. Verschiebt sich der Operationsbeginn um mehr als 12 Stunden, sollte die Operation auf den nächsten Tag oder später verschoben werden. Eine weitere Dosis des Arzneimittels kann dann 2–4 Stunden vor der Narkose eingenommen werden.**
Eine erneute Verabreichung von 5-ALA am selben Tag sollte vermieden werden, da keine Daten zur Sicherheit einer wiederholten Dosis von 5-ALA oder zur Spezifität der Fluoreszenz bei wiederholter Verabreichung am selben Tag vorliegen.
- **Neurochirurgen sollten einerseits beachten, dass Fluoreszenz bei Metastasen, Entzündungen, ZNS-Infektionen (mykotische oder bakterielle Abszesse), Lymphomen, reaktiven Veränderungen oder nekrotischem Gewebe auftreten kann und in diesen Fällen nicht das Vorhandensein von Gliomzellen anzeigt. Andererseits schließt nicht fluoreszierendes Gewebe im Operationsfeld nicht das Vorhandensein**

Geschäftsführer:
Frank Generotzky
Jörg Hans
Dr. Lasse Lehnert
Heiner WillRegistergericht:
Pinneberg HRB 12042 PI

von Tumorzellen in der Infiltrationszone mit geringer Dichte bei Patienten mit Gliomen aus.

Hintergrundinformationen

Gliolan (5-ALA) ist bei Erwachsenen zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms (WHO-Grad III und IV) indiziert. 5-ALA ist ein sog. Prodrug, das intrazellulär zu dem fluoreszierenden Molekül PPIX metabolisiert wird. Wie in der Fachinformation beschrieben, ist der höchste PPIX-Plasmaspiegel vier Stunden nach der oralen Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht 5-ALA HCl erreicht. Der PPIX-Plasmaspiegel nimmt in den folgenden 20 Stunden schnell ab und ist 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 hohen Kontrast für die Visualisierung von Tumorgewebe unter blau-violetterm Licht.

Im klinischen Alltag kann es zu zeitlichen Verzögerungen bei Operationsterminen kommen, die die geplante Freilegung des Gehirns zur Gewebebestimmung verhindern. Dies kann zu Unsicherheiten hinsichtlich der Frage führen, ob der Eingriff innerhalb des oben beschriebenen Zeitfensters für einen hohen luziden Kontrast durchgeführt werden kann. Aufgrund dieser Unsicherheit sollte der Eingriff bei einer Verzögerung des Operationsbeginns um 12 Stunden oder mehr komplett verschoben und für den nächsten Tag oder später angesetzt werden. In diesem Fall kann 2–4 Stunden vor der geplanten Narkose eine weitere Dosis 5-ALA verabreicht werden. Eine erneute Verabreichung von 5-ALA noch am selben Tag sollte vermieden werden, da keine Informationen über die Sicherheit einer frühen wiederholten Verabreichung oder über die Spezifität der Fluoreszenz vorliegen. Bitte beachten Sie, dass Gliolan nicht als Mittel zur Feststellung der Diagnose eines hochgradigen Glioms verwendet werden sollte, sondern als Hilfsmittel zur Durchführung einer möglichst sicheren Resektion dient. In der Fachliteratur werden einige Fälle von Fluoreszenzanwendungen bei nicht hochgradigen Gliomzellen berichtet. Differenzialdiagnosen, die bei Operationen eines vermuteten hochgradigen Glioms eine Fluoreszenz zeigen, umfassen: Entzündung, mykotische oder bakterielle Infektion/Abszess, nekrotisches Gewebe, Multiple Sklerose und neurodegenerative, demyelinisierende Erkrankung (La Rocca et al., 2020*).

Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Dosierung und Art der Anwendung) wird entsprechend der aktuellen Patienteninformation angepasst:

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.

Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird um folgende Angaben ergänzt:

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.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Gliolan ist weiterhin positiv.
Die verpflichtende Teilnahme an einer Fortbildung für Neurochirurgen vor Anwendung von Gliolan bleibt bestehen.

Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber

medac GmbH
Pharmacovigilance Department
Theaterstraße 6
22880 Wedel
E-Mail: drugsafety@medac.de
www.medac.de
Tel: 04103 8006 -777
Fax: 04103 8006 -9130

zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207 oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldet werden.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Barbara Jogereit
EU QPPV/ Stufenplanbeauftragte
medac GmbH

*La Rocca G, Sabatino G, Menna G, Altieri R, Ius T, Marchese E, et al. 5-Aminolevulinic Acid False Positives in Cerebral Neuro-Oncology: Not All That Is Fluorescent Is Tumor. A Case-Based Update and Literature Review. World Neurosurg. 2020;137:187-193. PMID: 32058110