

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GLIADEL 7,7 mg Implantate

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

In jedem Implantat sind 7,7 mg Carmustin enthalten.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Implantat

Gebrochen weißes bis weißgelbes flaches Disk-Implantat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

GLIADEL Implantate sind für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierten, hochgradig malignen Gliomen zusätzlich zur chirurgischen Behandlung und der Strahlentherapie indiziert.

GLIADEL Implantate sind zur Zusatzbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen Rezidiv eines multiformen Glioblastoms geeignet, bei denen eine chirurgische Resektion angezeigt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Ausschließlich zur intraläsionalen Anwendung.

In jedem GLIADEL Implantat sind 7,7 mg Carmustin enthalten, woraus sich beim Einsatz von acht Implantaten in der Tumor-Resektionshöhle eine Dosis von 61,6 mg ergibt.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GLIADEL Implantaten bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erstellt. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Methoden der Verabreichung

Sofern es Größe und Form der Resektionshöhle zulassen, wird das Einsetzen von maximal acht Implantaten empfohlen. In zwei Hälften gebrochene Implantate können verwendet werden. Jedoch sollten Implantate, die in mehr als zwei Teile durchbrochen sind in die dafür vorgesehenen Abfallbehälter für Bio-Gefahrstoffe entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die Implantate sind direkt aus ihrer inneren sterilen Verpackung heraus in die Resektionshöhle einzusetzen. Sie können mit oxidiertem Regeneratzellulose abgedeckt werden, damit sie besser an der Oberfläche der Kavität anhaften (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Carmustin oder einen der sonstigen Bestandteile von GLIADEL Implantaten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, bei denen wegen maligner Hirntumore eine Kraniotomie erforderlich ist und GLIADEL Implantate eingesetzt werden, müssen hinsichtlich der bekannten Komplikationen bei Schädelöffnungen, darunter Konvulsionen, intrakranielle Infektionen, anormale Wundheilung und Hirnödeme, sorgfältig beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten wurden Fälle von intrazerebralen Masseneffekten, die nicht auf Kortikosteroide ansprechen, beschrieben. In einem Fall ist es zum Hirnprolaps gekommen. Bei Patienten, die mit GLIADEL Implantaten behandelt werden, ist eine sorgfältige Beobachtung in Bezug auf das Auftreten von Hirnödemen/erhöhtem intrakraniellen Druck mit einem konsequenten Einsatz von Steroiden erforderlich (siehe Abschnitt 4.8). Liquorausstritt war bei mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten häufiger zu verzeichnen. Auf wasserdichten Duraverschluss sowie lokale Wundversorgung ist unbedingt zu achten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Entwicklung von Hirnödemen mit Masseneffekten (infolge von Tumorezidiven, intrakraniellen Infektionen oder Nekrosen) kann einen erneuten operativen Eingriff und – in einigen Fällen – die Entfernung von GLIADEL Implantaten bzw. ihrer Reste erforderlich machen.

Eine Verbindung zwischen der chirurgischen Resektionshöhle und dem Ventrikelsystem muss vermieden werden, damit die Implantate nicht in das Ventrikelsystem eindringen und möglicherweise einen obstruktiven Hydrozephalus verursachen können. Wenn eine Verbindung vorhanden ist, die einen größeren Durchmesser als das Implantat hat, muss diese vor dem Einsetzen von GLIADEL Implant geschlossen werden.

Bei der Computer- und Kernspintomografie können nach dem Einsetzen von GLIADEL Implantaten Kontraststeigerungen in dem die Resektionshöhle umgebenden Hirngewebe erkennbar sein. Diese Kontraststeigerungen können durch GLIADEL Implantate verursachte Ödeme und Entzündungen oder eine Tumorphase darstellen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von GLIADEL Implantaten mit anderen Arzneimitteln bzw. mit Chemotherapien wurden nicht untersucht.

4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine Studien von GLIADEL Implantaten bei schwangeren Frauen und keine zur Bewertung der Reproduktionstoxizität von GLIADEL Implantaten vor. Carmustin, der arzneilich wirksame Bestandteil von GLIADEL Implantaten, kann bei systematischer Applikation genotoxische Effekte haben und die Entwicklung des Fötus nachteilig beeinträchtigen. Deshalb dürfen GLIADEL Implantate während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Von daher sollten GLIADEL Implantate bei schwangeren Frauen in aller Regel nicht eingesetzt werden. Wird die Anwendung von GLIADEL Implantaten während der Schwangerschaft dennoch erwogen, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit GLIADEL Implantat eine Schwangerschaft zu vermeiden. Wenn Patientinnen während einer solchen Behandlung schwanger werden, sollte die Möglichkeit der genetischen Beratung genutzt werden.

Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile von GLIADEL Implantat in die Muttermilch übergehen. Da einige Arzneimittel in die Muttermilch abgegeben werden, und wegen der möglichen Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen von Carmustin bei der Ernährung von Säuglingen, ist Stillen kontraindiziert.

Stillzeit:

Mit GLIADEL Implantaten wurden keine Studien über Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit durchgeführt.

Fruchtbarkeit:

Mit GLIADEL Implantaten wurden keine Studien über Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit durchgeführt.

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

GLIADEL Implantate haben keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Trotzdem können eine Kraniotomie und GLIADEL Implantate Abnormalitäten des Nervensystems oder des Sehvermögens verursachen. Daher sollten Patienten vor den möglichen Auswirkungen dieser Ereignisse auf die Fähigkeit, ein Auto zu lenken oder Maschinen zu bedienen, hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Das Spektrum der Nebenwirkungen, das bei Patienten mit neu diagnostizierten, hochgradig malignen Gliomen und malignen Gliomrezidiven zu finden war, entsprach generell dem derjenigen Patienten, die sich wegen maligner Gliome der Kraniotomie unterziehen mussten.

Nachstehend sind unerwünschte Nebenwirkungen, die bei Patienten mit GLIADEL-Implantat während der klinischen Studien beobachtet wurden, in Häufigkeitsgruppen aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Primär-Chirurgie

Die oben stehende Tabelle auf Seite 2 zeigt die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Reaktionen, die bei mindestens 5% der 120 Patienten mit neu diagnostizierten malignen Gliomen zu beobachten waren, die in einer klinischen Studie mit GLIADEL Implantaten behandelt wurden.

Erhöhter Hirndruck war bei den mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten häufiger zu verzeichnen als bei den Placebo-Patienten (9,2% gegenüber 1,7%). Er

GLIADEL 7,7 MG IMPLANT

Häufig beobachtete unerwünschte Reaktionen bei mehr als 5% der Patienten, bei denen in der Initial-Chirurgie Gliadel Implantate appliziert wurden

System-Organklasse		Unerwünschte Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	häufig	Diabetes Mellitus
Psychiatrische Störungen	sehr häufig	Depression
	häufig	Persönlichkeitsstörung, Angstzustände, abnormes Denken, Halluzinationen, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Hemiplegie, Krämpfe, Konfusion, Hirnödeme, Aphasie, Somnolenz, Sprachstörungen
	häufig	Amnesie, erhöhter Hirndruck, Persönlichkeitsstörungen, Angst, Gesichtsnervenlähmung, Neuropathie, Ataxie, Hypoästhesie, Parästhesie, abnormes Denken, anormaler Gang, Schwindelgefühl, Grand-mal-Konvulsion, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Tremor
Augenerkrankungen	häufig	Bindehautödeme, anormale Sicht, Störungen des Sichtfeldes
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Thrombophlebitis
	häufig	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	häufig	Lungenembolie
Infektionen und Befall	Häufig	Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Konstipation
	häufig	Diarrhöe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag, Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Infektionen der Harnwege, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Kopfschmerz, Asthenie, Infektionen, Fieber, Schmerzen, abnorme Wundheilung
	häufig	Unterleibs-, Rückenschmerzen, Gesichtsoedeme, Brustschmerzen, Abszesse, versehentliche Verletzungen, periphere Ödeme

Häufig beobachtete unerwünschte Reaktionen bei mehr als $\geq 4\%$ der Patienten, die in der operativen Behandlung von rezidivierenden Erkrankungen GLIADEL Implantate erhalten haben

System-Organklasse		Unerwünschte Reaktionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Krämpfe, Hemiplegie, Kopfschmerz, Somnolenz, Konfusion
	häufig	Aphasie, Stupor, Hirnödeme, erhöhter Hirndruck, Meningitis oder Abszesse
Gefäßerkrankungen	häufig	Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	häufig	Lungenembolie
Infektionen und Befall	Häufig	Pneumonie, orale Candidose
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	häufig	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Hautausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr häufig	Infektionen der Harnwege
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Fieber, abnorme Wundheilung
	häufig	Infektion, Schmerzen

wurde typischerweise spät, zum Zeitpunkt des Wiederauftretens des Tumors, beobachtet und stand wahrscheinlich nicht mit der Applikation von GLIADEL Implantaten in Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).

Liquoraustritt war bei den mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten häufiger festzustellen als bei den Placebo-Patienten. Allerdings traten die intrakraniellen Infektionen und sonstigen Heilungs-Störungen nicht vermehrt auf (siehe Abschnitt 4.4).

Operative Behandlung von rezidivierenden Erkrankungen

Bei der operativen Behandlung von rezidivierenden Erkrankungen im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie wurden bei mindestens vier Prozent von 110 mit GLIADEL-Implantaten behandelten Patienten die nachstehend aufgeführten postoperativen unerwünschten Reaktionen beobachtet. Mit Ausnahme der Auswirkungen auf das Nervensystem, wofür die Placebo-Implantate verantwortlich gewesen sein könnten, sind nur die Reaktionen aufgelistet, die in der GLIADEL-Implantat-Gruppe häufiger zu verzeichnen waren. Diese waren entweder vor der Operation nicht vorhanden oder sie hatten sich während der Nachbeobachtungszeit, die bis zu 71 Monate betrug, postoperativ verstärkt.

Siehe unten stehende Tabelle

Über die folgenden unerwünschten Reaktionen, die in der vorstehenden Tabelle nicht aufgeführt sind, wurden bei weniger als 4% jedoch mindestens bei 1% der mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten in allen Studien berichtet. Diese Reaktionen waren entweder vor der Operation nicht vorhanden oder sie hatten sich in der postoperativen Phase verstärkt. Ob diese durch GLIADEL Implantat hervorgerufen wurden, konnte nicht festgestellt werden.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Die folgenden vier Kategorien von unerwünschten Reaktionen stehen möglicherweise mit der Behandlung mit GLIADEL Implantaten in Zusammenhang:

Krampfanfälle:

In der Initial-Chirurgie Studie lag die Inzidenz von Krampfanfällen in den ersten fünf Tagen nach der Implantation in der GLIADEL Implantat-Gruppe bei 2,5%.

Eine Studie zur operativen Behandlung von rezidivierenden Erkrankungen ergab, dass bei 19% der Patienten, die GLIADEL Implantate erhielten, postoperative Krampfanfälle auftraten. 12 von 22 (54%) der mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten erlitten den ersten neuen bzw. verstärkten Krampfanfall innerhalb der ersten fünf Tage nach der Operation. Die durchschnittliche Dauer bis zum Einsetzen des ersten neuen bzw. verstärkten Krampfanfalls nach der Operation lag bei den mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten bei 3,5 Tagen.

Hirnödeme:

Die Entwicklung von Hirnödemen mit Masseneffekt (infolge von Tumorrezidiven, intrakraniellen Infektionen oder Nekrosen) kann eine erneute Operation und – in einigen Fällen – die Entfernung von GLIADEL Implan-

taten bzw. ihrer Reste erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4).

Wundheilungsstörungen:

Bei klinischen Studien von GLIADEL Implantat wurde von folgenden Wundheilungsstörungen berichtet: Wunddehiszenz, verzögerte Wundheilung, subdurale, subgaleale oder Wundeffusionen sowie Austritt von Zerebrospinalflüssigkeit.

Bei Studien zur Initial-Chirurgie wurden Liquorausstritte bei 5 % der Empfänger von GLIADEL Implantaten beobachtet. Während der Operation muss für einen wasserdichten Duraverschluss gesorgt werden, um die Gefahr des Austritts von Liquor zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Intrakranielle Infektionen:

Bei Studien zur Initial-Chirurgie traten bei 5 % der mit GLIADEL Implantaten behandelten Patienten Hirnabszesse oder Meningitis auf.

Bei der operativen Behandlung von rezidivierenden Erkrankungen waren bei 4 % der Patienten, bei denen GLIADEL Implantate appliziert wurden, Hirnabszesse oder Meningitis zu verzeichnen.

In einer veröffentlichten klinischen Studie wird von der Entstehung von Zysten nach der Behandlung mit GLIADEL Implantat berichtet. Diese Reaktion trat bei 10 % der in der Studie beobachteten Patienten auf. Nach der Resektion eines malignen Glioms können sich jedoch Zysten bilden.

Berichte über vermutete Nebenwirkungen

Berichte über vermutete Nebenwirkungen nach der Zulassung des medizinischen Produkts sind von großer Bedeutung. Sie ermöglichen eine konstante Überwachung der Vorteil-/Risikobilanz des medizinischen Produkts. Fachpersonen aus dem Pflegebereich melden vermutete Nebenwirkungen über:

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

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01AD01

Präklinische Daten

Mit GLIADEL Implantat wird das Carmustin direkt in die nach der Tumor-Resektion entstandene Resektionshöhle appliziert. Bei Exposition gegenüber dem wässrigen Umfeld der Resektionshöhle werden die Anhydridbindungen der Kopolymere hydrolysiert, wobei Carmustin, Carboxyphenoxypropan und Sebacinsäure freigesetzt werden. Das vom GLIADEL Implantat freigesetzte Carmustin diffundiert in das umliegende Hirngewebe und erzeugt durch das Alkylieren

Unerwünschte Reaktionen bei 1–4 % der Patienten, bei denen GLIADEL Implantate appliziert wurden

System-Organklasse		Unerwünschte Reaktionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Thrombozytopenie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hyponatriämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Hydrozephalus, Ataxie, Schwindelgefühl, Hemiplegie, Koma, Amnesie, Diplopie
	gelegentlich	Cerebrale Hämorrhagie, cerebraler Infarkt
Psychiatrische Störungen	häufig	Depression, abnormes Denken, Schlaflosigkeit, paranoide Reaktion
Augenerkrankungen	häufig	Sehstörungen, Augenschmerzen
Herzkrankungen, Gefässerkrankungen	häufig	Hypertension, Hypotension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Infektion, Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	häufig	Diarrhöe, Konstipation, Dysphagie, Gastrointestinalblutungen, Stuhlinkontinenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	häufig	Infektion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Periphere Ödeme, Nackenschmerzen, versehentliche Verletzungen, Rückenschmerzen, allergische Reaktionen, Asthenie, Brustschmerzen, Sepsis

von DNA und RNA eine antineoplastische Wirkung.

Das Carmustin wird spontan abgebaut und metabolisiert. Der auf diese Weise erzeugte alkylierende Teil – vermutlich ein Chlorethyl-Carbonium-Ion – führt zur Bildung irreversibler DNA-Quervernetzungen.

Die tumorizide Aktivität von GLIADEL Implantat hängt davon ab, dass das Carmustin in für die effektive Zytotoxizität ausreichenden Konzentrationen in die Tumor-Resektionshöhle abgegeben wird.

Im Verlaufe von drei Wochen werden über 70 % des Kopolymers abgebaut. Die metabolische Disposition und Exkretion der Monomere sind unterschiedlich. Carboxyphenoxypropan wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden und Sebacinsäure – eine endogene Fettsäure – wird vorwiegend über die Leber metabolisiert und bei Tieren in Form von CO₂ abgeatmet.

Klinische Daten

Primär-Chirurgie

In einer klinischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, Doppelblindstudie mit 240 Erwachsenen mit neu diagnostizierten, hochgradig malignen Gliomen, die sich zur Tumor-Resektion der initialen Kraniotomie unterziehen mussten, stieg in der ursprünglichen Studienphase die mediane Überlebenszeit von 11,6 Monaten mit Placebo auf 13,9 Monate mit GLIADEL Implantaten (p-Wert: 0,079, nicht stratifizierter Log-Rang-Test) an. Die am häufigsten zu verzeichnenden Tumorarten waren multiforme Glioblastome (GBM) (n = 207), gefolgt von anaplas-

tischen Oligoastrozytomen (n = 11), anaplastischen Oligodendrogliomen (n = 11) und anaplastischen Astrozytomen (n = 2). Die Hazard Ratio für GLIADEL Implantat lag bei 0,77 (95 % CI: 0,57–1,03). In der langfristigen Nachsorge wurden Patienten, die nach Abschluss der ursprünglichen Studiendauer noch am Leben waren, mindestens drei Jahre lang bzw. bis zum Tode nachbeobachtet. Die mediane Überlebenszeit stieg von 11,6 Monaten mit Placebo auf 13,9 Monate mit GLIADEL Implantat (p-Wert < 0,05, Log-Rang-Test). Bei der Behandlung mit GLIADEL Implantat lag die Hazard Ratio bei 0,73 (95 % CI: 0,56–0,95).

Operative Behandlung von rezidivierenden Erkrankungen

In einer klinischen randomisierten, Placebo-kontrollierten, Doppelblindstudie mit 145 Erwachsenen mit Glioblastom (GBM)-Rezidiven konnte die Überlebensrate dieser Patienten mit GLIADEL Implantaten gesteigert werden. 95 Prozent der mit GLIADEL behandelten Patienten erhielten 7 bis 8 Implantate.

Bei den Placebo-Patienten lag die 6-Monate-Überlebensrate bei 36 % (26 von 73) im Vergleich zu 56 % (40 von 72) bei den mit GLIADEL Implantaten behandelten. Die mediane Überlebenszeit von GBM-Patienten betrug bei Placebo 20 Wochen gegenüber 28 Wochen bei Behandlung mit GLIADEL Implantat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion des Kopolymers beim Menschen sind unbekannt. Von GLIADEL Implantaten

GLIADEL 7,7 MG IMPLANT

im menschlichen Hirngewebe freigesetzte Carmustin-Konzentrationen sind nicht ermittelt worden. Die Plasmakonzentrationen von Carmustin nach der Implantation von GLIADEL Implantat sind nicht analysierbar. Bei Kaninchen, denen Implantate mit 3,85 % Carmustin eingesetzt wurden, konnte kein Carmustin im Blut oder in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden.

Nach intravenöser Infusion von Carmustin in Dosen zwischen 30 und 170 mg/m² lagen die durchschnittliche terminale Halbwertszeit, die Clearance und das steady-state Distributionsvolumen bei 22 Minuten, 56 ml/min/kg bzw. 3,25 l/kg. Circa 60 % der intravenösen 200 mg/m²-Dosis von ¹⁴C-Carmustin wurden im Verlaufe von 96 Stunden über den Harn ausgeschieden und 6 % als CO₂ abgeatmet.

GLIADEL Implantat ist im menschlichen Hirn biologisch abbaubar, wenn es nach der Tumor-Resektion in die Resektionshöhle eingesetzt wird. Die Geschwindigkeit des biologischen Abbauprozesses ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Während des biologischen Abbauprozesses kann ein Implantat-Rest auf Hirn-Szintigrammen bzw. bei Neuoperationen auch dann noch beobachtet werden, wenn alle Bestandteile extensiv abgebaut worden sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für GLIADEL Implantat sind keine Untersuchungen im Hinblick auf Karzinogenizität, Mutagenizität, embryofötale Toxizität, prä- und postnatale Toxizität sowie Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit durchgeführt worden.

Carmustin, der arzneilich wirksame Bestandteil von GLIADEL Implantat, hat bei systemischer Applikation embryotoxische, genotoxische sowie karzinogene Wirkungen und kann bei verschiedenen Tiermodellen zur testikulären Degeneration führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polifeprosan 20

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -20 °C oder darunter.

Die ungeöffneten äußeren Verpackungen können bei Temperaturen von bis zu 22 °C maximal sechs Stunden lang aufbewahrt werden.

Das Produkt darf nur einmal wieder eingefroren werden, wenn die ungeöffneten Beutel nicht länger als sechs Stunden einer Temperatur von höchstens 22 °C ausgesetzt waren. Nach dem erneuten Einfrieren muss das Produkt innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

GLIADEL Implantat wird in Kartons mit je acht Implantaten geliefert. Jedes Implantat ist einzeln in zwei Beuteln aus Aluminiumfolienlaminat verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Verwendung der Implantate sind OP-Handschuhe zu tragen, weil der Kontakt mit Carmustin zu schweren Hautreizungen und Hyperpigmentation führen kann. Es wird empfohlen, zwei Paar solcher Handschuhe überzuziehen und die äußeren nach dem Gebrauch in die speziellen Behälter für biologischen Sondermüll zu entsorgen. Für das Einsetzen der Implantate ist ein eigens dafür vorgesehenes chirurgisches Instrument zu verwenden. Ist ein wiederholter neurochirurgischer Eingriff angezeigt, sind alle Implantate bzw. Implantatreste als potenziell zytotoxische Stoffe zu betrachten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Substanzen zu entsorgen.

GLIADEL Implantate müssen mit Sorgfalt behandelt werden. Die GLIADEL Implantat-Beutel sind im verschlossenen Zustand in den OP-Saal zu bringen und erst zu öffnen, wenn die Implantate in die Resektionskavität eingesetzt werden können. Mit Ausnahme der Außenseiten der äußeren Beutel sind alle übrigen Flächen steril. Heruntergefallenes Implantat muss in jedem Fall ordnungsgemäß entsorgt werden.

Hinweise zum Öffnen der Implantat-Beutel:

- Zum Öffnen des äußeren Beutels erfassen Sie die gefaltete Ecke und ziehen die Folie langsam nach außen. Nicht in einer Abwärtsbewegung nach unten ziehen, sodass die Knöchel über den Beutel abrollen. Dadurch könnte Druck auf das Implantat ausgeübt werden, wodurch es zerbrechen kann.
- Ziehen Sie anschließend mit einer Klemmschere den inneren Beutel nach oben heraus.
- Erfassen Sie den inneren Beutel ohne Drückanwendung und schneiden Sie ihn bogenförmig um das Implantat herum auf.
- Entnehmen Sie nun mit der Klemmschere das Implantat vorsichtig und setzen Sie es direkt in die Resektionshöhle ein.

Heruntergefallene Implantate müssen in jedem Falle ordnungsgemäß entsorgt werden!

Nach Resektion des Tumors, Bestätigung der Tumorpathologie und erfolgter Hämostase können bis zu acht Implantate eingesetzt werden, um so viel Resektionshöhle wie möglich abzudecken. Geringfügige Überlappungen der Implantate sind akzeptabel. In zwei Hälften gebrochene Implantate können verwendet werden. Implantate, die in mehr als zwei Teile zerbrochen sind, müssen jedoch in die eigens dafür vorgesehenen Abfallbehälter für biologischen Sondermüll entsorgt werden.

Zur besseren Haftung der Implantate an der Oberfläche der Resektionshöhle können

sie mit oxidiertem Regeneratzellulose abgedeckt werden. Nach dem Einsetzen der Implantate muss die Resektionshöhle gespült und die Dura wasserdicht verschlossen werden.

Nicht benutzte Produkte bzw. Abfälle sind entsprechend den lokal geltenden Vorschriften für biologischen Sondermüll zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MGI PHARMA GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland: 45692.00.00
Österreich: Z.Nr. 1-28108

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Deutschland: 29.05.1999/10.12.2008
Österreich: 02.04.2009/02.04.2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Deutschland: Verschreibungspflichtig
Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt