

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gliolan 30 mg/ml pulver til oral opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ét hætteglas indeholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre (5-ALA) svarende til 1,5 g 5-aminolevulinsyrehydrochlorid (5-ALA HCl).

Én ml fortyndet opløsning indeholder 23,4 mg 5-ALA svarende til 30 mg 5-ALA HCl.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning.

Pulveret er en hvid til råkvid klump.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gliolan er indiceret til voksne patienter til visualisering af malignt væv under kirurgisk indgreb for malignt gliom (WHO-grad III og IV).

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel bør kun anvendes af erfarne neurokirurger, der er fortrolige med operation af maligne gliomer, og som har indgående viden om funktionel hjerneanatomi og gennemført et uddannelsesforløb inden for fluorescens-vejledt kirurgi.

Dosering

Den anbefalede dosis er 20 mg 5-ALA HCl pr. kilogram legemsvægt.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke gennemført studier af patienter med klinisk relevant nedsat lever- eller nyrefunktion. Dette lægemiddel skal derfor anvendes med forsigtighed til sådanne patienter.

Ældre patienter

Der er ingen særlige instruktioner for anvendelse til ældre patienter med normal organfunktion.

Pædiatrisk population

Gliolans sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Opløsningen skal indgives oralt 3 timer (inden for 2-4 timer) inden anæstesi. Anvendelse af 5-ALA under andre betingelser end dem, der blev anvendt i de kliniske forsøg, medfører en ukendt risiko.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller porfyriner.
- Akut eller kronisk form for porfyri.
- Graviditet (se pkt. 4.6 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

5-ALA-induceret fluorescens af hjernevæv giver ikke information om vævets tilgrundliggende neurologiske funktion. Resektion af fluorescerende væv skal derfor opvejes nøje i forhold til den neurologiske funktion af det fluorescerende væv.

Der skal udvises særlig forsigtighed i forbindelse med patienter med en tumor i umiddelbar nærhed af et område med en vigtig neurologisk funktion og hos patienter med allerede eksisterende fokale udfald (fx afasi, synsforstyrrelser og parese), som ikke bedres efter behandling med kortikosteroider. Det er konstateret, at fluorescens-vejledt resektion hos disse patienter medfører en højere risiko for kritiske neurologiske defekter. Der bør opretholdes en sikker afstand til elokvente kortikale områder og subkortikale strukturer på mindst 1 cm uafhængigt af fluorescensgraden.

Hos alle patienter med en tumor i umiddelbar nærhed af et område med en vigtig neurologisk funktion skal der træffes enten præoperative eller peroperative foranstaltninger for at lokalisere den pågældende funktion i forhold til tumoren og opretholde sikkerhedsafstandene.

Efter indgivelse af dette lægemiddel skal udsættelse af øjnene og huden for kraftige lyskilder (fx operationslys, direkte sollys eller indendørsbelysning med kraftig fokus) undgås i 24 timer. Samtidig indgivelse af andre potentielt fototoksiske stoffer (fx tetracykliner, sulfonamider, fluoroquinoloner, hypericin (perikon) ekstrakter) skal undgås (se også pkt. 5.3).

Andre potentielt hepatotoksiske lægemidler skal undgås inden for 24 timer efter indgivelse.

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende hjerte-kar-sygdom, da offentliggjorte rapporter har vist reduceret systolisk og diastolisk blodtryk, reduceret systolisk og diastolisk lungearterietryk samt pulmonal vaskulær modstand.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Patienterne må ikke eksponeres for noget fotosensibiliserende middel i op til 2 uger efter indgivelse af Gliolan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelsen af 5-ALA til gravide kvinder. Nogle begrænsede dyreforsøg tyder på embryotoksisk aktivitet fra 5-ALA og lyseksponering (se pkt. 5.3). Gliolan bør derfor ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om 5-ALA eller dets metabolit, protoporfyrin IX (PPIX), udskilles i human mælk. Udskillelse af 5-ALA eller PPIX i mælken hos dyr er ikke undersøgt. Amning skal afbrydes i 24 timer efter behandling med dette lægemiddel.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende indvirkningen af 5-ALA på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant, behandlingen vil i sig selv påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der er observeret efter anvendelse af dette lægemiddel til fluorescens-vejledt gliomresektion, er inddelt i følgende to kategorier:

- Umiddelbare reaktioner, der er opstået efter oral indgivelse af lægemidlet og inden anæstesi (= bivirkninger, der er specifikke for det aktive stof).
- Kombinerede virkninger af 5-ALA, anæstesi og tumorresektion (= bivirkninger, der er specifikke for proceduren).

De alvorligste bivirkninger omfattede anæmi, trombocytopeni, leukocytose, neurologiske forstyrrelser og tromboemboli. Derudover forekommer følgende bivirkninger hyppigt: opkastning, kvalme og øgede niveauer af blodbilirubin, ALAT, ASAT, gammaglutamyltransferase og blodamylase.

Tabuleret oversigt over bivirkninger

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Bivirkninger, der er specifikke for det aktive stof:

Hjerte	<u>Ikke almindelig:</u>	hypotension
Mave-tarm-kanalen	<u>Ikke almindelig:</u>	kvalme
Hud og subkutane væv	<u>Ikke almindelig:</u>	fotosensibilitetsreaktion, lysdermatose

Bivirkninger, der er specifikke for proceduren

Omfanget og hyppigheden af procedurerelaterede neurologiske bivirkninger afhænger af hjernetumorens placering og graden af resektion af tumorvæv i elokvente hjerneområder (se pkt. 4.4).

Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelige:</u>	anæmi, trombocytopeni, leukocytose
Nervesystemet	<u>Almindelige:</u>	neurologiske sygdomme (fx hemiparese, afasi, kramper, hemianopsi)
	<u>Ikke almindelig:</u>	hjerneødem
	<u>Meget sjælden:</u>	hypæstesi
Hjerte	<u>Ikke almindelig:</u>	hypotension
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig:</u>	tromboemboli
Mave-tarm-kanalen	<u>Almindelige:</u>	opkastning, kvalme
	<u>Meget sjælden:</u>	diaré
Lever og galdeveje	<u>Meget almindelige:</u>	forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet

	aspartataminotransferase, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet amylase i blodet
--	---

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I et forsøg med en enkelt behandlingsarm og deltagelse af 21 raske mandlige frivillige kunne huderythem fremprovokeres ved direkte eksponering for UVA-lys i op til 24 timer efter oral administration af 20 mg/kg legemsvægt 5-ALA HCl. Bivirkningen mild kvalme blev indberettet hos 1 ud af de 21 frivillige.

I et andet forsøg, udført på et enkelt center, fik 21 patienter med malignt gliom 0,2, 2 eller 20 mg/kg legemsvægt 5-ALA HCl efterfulgt af fluorescens-vejledt tumorsektion. Den eneste bivirkning, der blev indberettet i dette forsøg, var et enkelt tilfælde af mild solforbrænding hos en patient, der blev behandlet med den højeste dosis.

I et forsøg med en enkelt behandlingsarm og deltagelse af 36 patienter med malignt gliom blev der indberettet bivirkninger for 4 patienter (let diaré hos én patient; moderat hypæstesi hos en anden patient; moderate kulderystelser hos en tredje patient, og arteriel hypotension 30 minutter efter anvendelse af 5-ALA hos en fjerde patient). Alle patienter fik lægemidlet i en dosis på 20 mg/kg legemsvægt og gennemgik fluorescens-vejledt resektion. Opfølgingsperioden var på 28 dage.

I et komparativt, ublindt fase-III-forsøg (MC-ALS.3/GLI) fik 201 patienter med malignt gliom 5-ALA HCl i en dosis på 20 mg/kg legemsvægt, og 176 af disse patienter gennemgik fluorescens-vejledt resektion med efterfølgende strålebehandling. 173 patienter gennemgik standardresektion uden indgivelse af lægemidlet og med efterfølgende strålebehandling. Opfølgingsperioden var mindst 180 dage efter indgivelse. Bivirkninger, der som et minimum muligvis var forbundet med lægemidlet, blev indberettet for 2/201 (1,0 %) patienter: mild opkastning 48 timer efter operationen og mild fotosensibilitet 48 timer efter operationen. En anden patient fik ved en fejl en overdosis af lægemidlet (3000 mg i stedet for 1580 mg). Respiratorisk insufficiens, som blev indberettet for denne patient, blev behandlet med justering af ventilationen og forsvandt helt. En mere udtalt, forbigående stigning i leverenzymen uden kliniske symptomer blev observeret hos patienter, der blev behandlet med 5-ALA. Maksimumværdierne forekom mellem 7 og 14 dage efter indgivelsen. Der blev observeret forhøjede værdier af amylase, total bilirubin og leukocytter, men nedsatte værdier af trombocytter og erythrocytter. Forskellene mellem behandlingsgrupperne var dog ikke statistisk signifikante.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et klinisk forsøg fik en 63-årig patient med kendt hjerte-karsygdom ved en fejl en overdosis 5-ALA HCl (3000 mg i stedet for 1580 mg). Under operationen udviklede han respiratorisk insufficiens, som blev behandlet med justering af ventilationen. Efter operationen havde patienten desuden erythem i ansigtet. Det blev angivet, at patienten havde været eksponeret for mere lys, end det var tilladt i forsøget. Den respiratoriske insufficiens og erythemet svandt fuldstændigt.

I tilfælde af overdosering skal understøttende foranstaltninger træffes efter behov, herunder beskyttelse mod kraftige lyskilder (fx direkte sollys).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, sensibilatorer til fotodynamisk/stråle-terapi, ATC-kode: L01XD04

Virkningsmekanisme

5-ALA, det aktive stof i Gliolan, er et naturligt, biokemisk forstadium til hæg, som metaboliseres i en række enzymatiske reaktioner til fluorescerende porfyriner, især PPIX. 5-ALA-syntesen reguleres af den intracellulære mængde af frit hæg via en negativ feedback-mekanisme. Administration af overskydende eksogent 5-ALA forebygger den negative feedback-kontrol, og der sker en akkumulering af PPIX i målområdet. Ved tilstedeværelse af synligt lys kan fluorescens af PPIX (fotodynamisk virkning) i visse typer af målområdet anvendes til fotodynamisk diagnose.

Farmakodynamisk virkning

Systemisk indgivelse af 5-ALA medfører en overbelastning af den cellulære porfyrin-metabolisme og en akkumulering af PPIX i diverse epithel og canceret. Det er også påvist, at malignt gliom (WHO-grad III og IV, fx glioblastoma multiforme, gliosarcoma eller anaplastisk astrocytoma) syntetiserer og akkumulerer porfyriner som reaktion på indgivelsen af 5-ALA. Koncentrationen af PPIX er markant lavere i hvid substans end i cortex og tumor. Væv, der omgiver tumoren, og normalt hjernevæv kan også være berørt. 5-ALA-induceret PPIX-dannelse er dog betydeligt højere i malignt væv end i normalt hjernevæv.

Derimod kunne der i tumorer af lav grad (WHO-grad I og II, fx medulloblastoma, oligodendroglioma) ikke observeres nogen fluorescens efter indgift af det aktive stof. Hjernemetastaser afslørede uensartet eller ingen fluorescens.

Fænomenet med PPIX-akkumulering i maligne gliomer af WHO-grad III og IV kan muligvis forklares med en højere optagelse af 5-ALA ind i tumorvævet eller ændret mønster for ekspresion eller aktivitet af enzymer (fx ferrokelatase), som er involveret i biosyntesen af hæmoglobin i tumorceller. De mulige forklaringer på højere optagelse af 5-ALA omfatter: nedbrudt blod-hjerne-barriere, øget neovaskularisering og overekspresion af membrantransportører i gliomvæv.

Efter excitation med blå lys ($\lambda=400-410$ nm) er PPIX kraftigt fluorescerende (maksimum ved $\lambda=635$ nm) og kan visualiseres efter passende modifikation af et neurokirurgisk mikroskop.

Fluorescensemission kan klassificeres som intens (massiv) rød fluorescens (svarende til vitalt, solidt tumorvæv) og svagt lyserød fluorescens (svarende til infiltrerende tumorceller), hvorimod normalt hjernevæv, der ikke har de øgede PPIX-niveauer, reflekterer det violet-blå lys og er blå.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et fase I/II-forsøg med deltagelse af 21 patienter blev der påvist en dosis/effekt-forbindelse mellem dosisniveauerne og udstrækningen og kvaliteten af fluorescens i tumorkernen: Højere doser af 5-ALA øgede kvaliteten og udstrækningen af fluorescens i tumorkernen sammenlignet med afgrænsning af tumorkernen under almindelig hvid belysning på en monoton, ikke-faldende måde. Det blev fastlagt, at den højeste dosis (20 mg/kg legemsvægt) var den mest effektive.

Der blev fundet en positiv prædiktiv værdi af vævsfluorescens på 84,8% (90% CI: 70,7 %-93,8%). Denne værdi blev defineret som procentdelen af patienter med positiv tumorcelleidentifikation i alle biopsier, der var taget fra områder med svag og kraftig fluorescens. Den positive prædiktive værdi af kraftig fluorescens var højere (100,0%; 90% CI: 91,1%-100,0%) end af svag fluorescens (83,3%; 90% CI: 68,1%-93,2%). Resultaterne var baseret på et fase II-forsøg med deltagelse af 33 patienter, som fik 5-ALA HCl i en dosis på 20 mg/kg legemsvægt.

Den deraf følgende fluorescens blev anvendt som en peroperativ markør for malignt gliomvæv med det formål at forbedre den kirurgiske resektion af disse tumorer.

I et fase III-forsøg blev 349 patienter med mistænkt malignt gliom, som var egnet til komplet resektion af kontrastopladedetumor, randomiseret til fluorescens-vejledt resektion efter indgivelse af 20 mg/kg legemsvægt 5-ALA HCl eller konventionel resektion under hvidt lys. Kontrastopladede tumor blev fjernet ved resektion hos 64% af patienterne i forsøgsgruppen sammenlignet med 38% i kontrolgruppen ($p < 0,0001$).

Ved kontrol 6 måneder efter tumorresektionen var 20,5% af de patienter, der blev behandlet med 5-ALA, og 11% af de patienter, der gennemgik det almindelige indgreb, i live uden progression.

Forskellen var statistisk signifikant med anvendelse af en χ^2 test ($p = 0,015$).

Der blev ikke påvist nogen signifikant forbedring i den samlede overlevelse i dette forsøg, men forsøget var heller ikke dimensioneret til at påvise en sådan forskel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Dette lægemiddel viser god opløselighed i vandholdige opløsninger. Efter indtagelse er 5-ALA ikke fluorescerende i sig selv, men optages af tumorvæv (se pkt. 5.1) og metaboliseres intracellulært til fluorescerende porfyriner, hovedsaglig PPIX.

Absorption

5-ALA som drikkeopløsning absorberes hurtigt og fuldstændigt, og de maksimale plasmaværdier af 5-ALA nås 0,5-2 timer efter oral indgivelse af 20 mg/kg legemsvægt. Plasmaværdierne vender tilbage til udgangsværdierne 24 timer efter indgivelse af en oral dosis på 20 mg/kg legemsvægt. Betydningen af indtagelse af mad er ikke undersøgt, da dette lægemiddel normalt gives på tom mave inden induktion af anæstesi.

Fordeling og biotransformation

5-ALA optages fortrinsvis af lever, nyrer, endothelium og hud og af maligne gliomer (WHO-grad III og IV) og metaboliseres til fluorescerende PPIX. Fire timer efter oral indgift af 20 mg/kg legemsvægt 5-ALA HCl er det maksimale plasmaniveau af PPIX nået. Plasmaniveauerne af PPIX falder hurtigt i de efterfølgende 20 timer og kan ikke længere påvises 48 timer efter indgiften. Ved den anbefalede orale dosis på 20 mg/kg legemsvægt er forholdet mellem fluorescensen af tumorvæv og normalt hjernevæv sædvanligvis høj og giver klar kontrast til visuel erkendelse af tumorvæv under violet-blå lys i mindst 9 timer.

Foruden tumorvæv er der rapporteret svag fluorescens af plexus chorioideus. 5-ALA optages og metaboliseres også til PPIX af andre væv, fx lever, nyrer eller hud (se pkt. 4.4).

Plasmaproteinbindingen af 5-ALA kendes ikke.

Elimination

5-ALA elimineres hurtigt med en terminal halveringstid på 1-3 timer. Cirka 30% af en oralt indgivet dosis på 20 mg/kg legemsvægt udskilles uændret i urinen inden for 12 timer.

Linearitet/non-linearitet

Der er dosisproportionalitet mellem AUC_{0-inf} af 5-ALA-værdier og forskellige orale doser af dette lægemiddel.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Farmakokinetikken for 5-ALA hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Almindelige farmakologiske sikkerhedsforsøg er udført under lysbeskyttelse på mus, rotter og hunde. Indgift af 5-ALA påvirker ikke mave-tarmkanalens og centralnervesystemets funktion. En svag stigning i saltudskillelsen i nyrene kan ikke udelukkes.

En enkelt indgift af høje doser 5-ALA til mus eller rotter fører til uspecifikintolerance uden makroskopiske forandringer eller tegn på forsinket toksicitet. Undersøgelser af toksiciteten ved gentagne doser, som blev gennemført på rotter og hunde, viste dosisafhængige uønskede hændelser i form af ændringer i galdegangshistologien (ikke-reversible inden for en restitueringsperiode på 14 dage), forbigående stigning i transaminaser, LDH, total bilirubin, total kolesterol, kreatinin og urinstof samt opkastning (kun hos hunde). Tegn på systemisk toksicitet (kardiovaskulær og respiratorisk) forekom ved højere doser hos bedøvede hunde: Ved 45 mg/kg legemsvægt intravenøst blev et svagt fald i perifert arterielt blodtryk og systolisk tryk i venstre ventrikel registreret. Udgangsværdierne var nået igen 5 minutter efter indgiften. De kardiovaskulære virkninger anses for at være forbundet med den intravenøse administrationsvej

Fototoksicitet, som blev observeret efter behandling med 5-ALA *in vitro* og *in vivo*, er tydeligvis tæt forbundet med den dosis- og tidsafhængige induktion af PPIX-syntese i de bestrålede celler eller væv. Der er observeret ødelæggelse af talgkirtelceller, fokal epidermal nekrose med en forbigående akut inflammation og diffuse reaktive ændringer i keratinocytter samt forbigående sekundært ødem og inflammation i dermis. Lyseksponeret hud restitueredes fuldstændigt, bortset fra et vedvarende fald i antal hårfollikler. Derfor anbefales generelle foranstaltninger til beskyttelse af øjne og hud mod lys i mindst 24 timer efter indgift af dette lægemiddel.

Selvom der ikke er udført pivotale undersøgelser af 5-ALA's effekt på reproduktion og fosterudvikling, kan det konkluderes, at 5-ALA-induceret porfyrinsyntese kan føre til embryotoksisk aktivitet i embryoer hos mus, rotter og høns, men kun ved samtidig direkte lyseksponering. Dette lægemiddel bør derfor ikke gives til gravide kvinder. Behandling af rotter med meget store enkelt-doser 5-ALA forringede reversibelt hannernes fertilitet i 2 uger efter indgiften.

Størstedelen af de genotoksiske undersøgelser, som er gennemført i mørke, viser intet genotoksisk potentiale af 5-ALA. Præparatet inducerer potentielt fotogenotoksicitet ved efterfølgende bestråling eller lyseksponering, hvilket tydeligvis er forbundet med induktionen af porfyrinsyntese. Der er ikke foretaget undersøgelser af karcinogeniciteten *in vivo* på længere sigt. I betragtning af den terapeutiske indikation vil en enkelt oral behandling med 5-ALA dog næppe være forbundet med nogen alvorlig potentiel karcinogen risiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ingen.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Rekonstitueret opløsning

Den rekonstituerede opløsning er fysisk-kemisk stabil i 24 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst type II-hætteglas med butylgummiprop indeholdende 1,5 g pulver til rekonstitution i 50 ml drikkevand.

Pakningsstørrelser: 1, 2 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den orale opløsning tilberedes ved at opløse pulvermængden i ét hætteglas i 50 ml drikkevand. Den fortyndede opløsning er en klar og farveløs til lysegul væske.

Gliolan er kun til engangsbrug, og eventuelt resterende indhold efter første brug skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tlf.: + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/413/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. september 2007

Dato for seneste fornyelse: 12. september 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

En opdateret RMP skal fremsendes senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Gliolan må kun anvendes af neurokirurger, som har deltaget i et uddannelsesforløb i henhold til nedenstående standarder:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med de kompetente myndigheder i medlemslandene inden lancering implementere:

- Et uddannelseskursus for neurokirurger, der har til formål at minimere risikoen og understøtte en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet. Kurset vil blive afviklet i kompetente uddannelsescentre af kompetente undervisere. Dette kursus vil bestå af foranstaltninger, som har til formål at minimere bivirkninger (herunder især neurologiske alvorlige bivirkninger), som er forbundet med det Gliolan-fluorescens-ledte indgreb. Dette vil ske gennem fyldestgørende instruktioner i:
 - a) teori og kerneprincipper for Gliolan-fluorescens-ledte indgreb og resektion af maligne gliomer, herunder metoder til identifikation af elokvente områder;
 - b) vejledning på stedet om anvendelsen af fluorescens-mikroskopet, herunder information om faldgruber og problemgenkendelse;
 - c) sondring mellem fluorescensstyrker, opretholdelse af sikkerhedsafstande fra elokvente områder;
 - d) udøvelse af Gliolan-fluorescens-ledt indgreb (herunder deltagelse i mindst én case med anvendelse af Gliolan-fluorescens-ledt indgreb på operationsstuen med instruktioner på stedet til anvendelse af mikroskopet eller demonstration på video af en fluorescens-ledt resektion);
 - e) den aktuelle forståelse for fordele og risici i forbindelse med cytoreduktive indgreb i behandlingen af patienter med maligne gliomer;
 - f) den teoretiske base for akkumulering af porfyrin i maligne gliomer;
 - g) de tekniske principper bag fluorescens-ledt resektion med anvendelse af Gliolan;
 - h) identifikation af egnede kandidater til fluorescens-ledt resektion med anvendelse af Gliolan;
 - i) anvendelse af Gliolan i det korrekte aktuelle doserings- og tidsregimen og forståelse for vigtigheden af ledsagende kortikosteroider;
 - j) identifikation af patienter med risiko for neurologiske defekter med anvendelse af fluorescens-ledt resektion med Gliolan med særlig fokus på afasi og kritiske fokale defekter;
 - k) teknikker til intraoperativ risikominimering (mikrokirurgisk teknik, neurofysiologisk monitorering, valg af fremgangsmåde) samt implementering af teknikkerne;
 - l) identifikation af fluorescens til resektion gennem anvendelse af operationsmikroskopet i en manuel opsætning på operationsstuen;
 - m) fordelene og risiciene ved fluorescens-ledt resektion med anvendelse af Gliolan.

Minimumskravene til en kompetent underviser er:

- kommissionsgodkendelse som neurokirurg i henhold til lokale, nationale krav;
- tidligere vellykket deltagelse i et uddannelseskursus eller tilsvarende kursus under fase III-forsøget;
- erfaring med Gliolan-fluorescens-ledt kirurgi i form af mindst 20 cases.

Minimumskravene til et kompetent undervisningscenter er:

- mikroskop, der er tilpasset fluorescens-ledt resektion;
- tilstrækkelig casemængde (mindst 10 patienter pr. år) af maligne gliomer (WHO-grad III og IV);
- neurofysiologiske monitoreringsteknikker til kirurgiske indgreb i elokvente hjerneområder.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gliolan 30 mg/ml pulver til oral opløsning
5-aminolevulinsyrehydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre svarende til 1,5 g 5-aminolevulinsyrehydrochlorid (5-ALA HCl).

En ml fortyndet opløsning indeholder 23,4 mg 5-aminolevulinsyre svarende til 30 mg 5-aminolevulinsyrehydrochlorid (5-ALA HCl).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral opløsning

1 hætteglas
2 hætteglas
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

Opbevaringstid for den rekonstituerede opløsning: 24 timer ved 25 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Engangshætteglas – eventuelt resterende indhold skal kasseres efter første brug.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Hætteglasetiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gliolan 30 mg/ml pulver til oral opløsning
5-aminolevulinsyrehydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre svarende til 1,5 g 5-aminolevulinsyrehydrochlorid (5-ALA HCl).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Engangshætteglas – eventuelt resterende indhold skal kasseres efter første brug.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

B. INDLÆGSSEDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gliolan 30 mg/ml pulver til oral opløsning 5-aminolevulinsyrehydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gliolan
3. Sådan skal du tage Gliolan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Gliolan bruges til visualisering af visse hjernesvulster (som kaldes for malignt gliom) under kirurgisk fjernelse af svulsten.

Gliolan indeholder et stof, der hedder aminolevulinsyre (5-ALA). 5-ALA akkumuleres især i svulstceller, hvor det omdannes til et andet lignende stof. Hvis svulsten derefter eksponeres for blåt lys, udstråler dette nye stof et rød-violet lys, som gør det nemmere at se, hvad der er normalt væv, og hvad der er svulstvæv. Dette hjælper kirurgen til at fjerne svulsten, samtidig med at det raske væv skånes.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gliolan

Tag ikke Gliolan

- hvis du er allergisk over for 5-ALA eller porfyriner
- i tilfælde af kendte eller mistænkte akutte eller kroniske former for porfyri (dvs. nedarvede eller erhvervede defekter i visse enzymer i syntesen af rødt blodpigment)
- hvis du er gravid eller har formodning om, at du er gravid

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Gliolan.

- I 24 timer efter indgivelse af denne medicin **skal du beskytte dine øjne og huden mod for kraftigt lys** (for eksempel direkte sollys eller indendørsbelysning med kraftig fokus).
- Hvis du har en **hjertesygdom** eller tidligere har haft en hjertesygdom, bør du fortælle det til din læge. I så fald skal denne medicin bruges med forsigtighed, da blodtrykket kan blive nedsat.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke lavet undersøgelser på patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Denne medicin skal derfor anvendes med forsigtighed til sådanne patienter.

Ældre patienter

Der er ingen særlige instruktioner for anvendelse til ældre patienter med normal organfunktion.

Børn og unge (< 18 år)

Der er ingen erfaring med anvendelse af denne medicin til børn og unge. Denne medicin frarådes derfor til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Gliolan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder især medicin, som kan give hudproblemer, når huden udsættes for kraftigt lys (for eksempel nogle typer medicin, der kaldes for antibiotika), men det gælder også medicin, som ikke er købt på recept (for eksempel hypericinekstrakter eller perikon). For en enkelt patient er der indberettet et enkelt tilfælde af svær solforbrænding, der varede i 5 dage, efter at denne medicin og et hypericin (perikon) ekstrakt blev taget samtidigt. Du bør ikke indtage sådanne stoffer, før der er gået 2 uger efter, at du har taget Gliolan.

Andre lægemidler, som kan beskadige leveren, skal undgås inden for 24 timer efter anvendelse af Gliolan.

Brug af Gliolan sammen med mad og drikke

Denne medicin bruges normalt kun én gang, nemlig 2-4 timer inden bedøvelsen i forbindelse med et operation, hvor en type hjernesvulst, der kaldes for gliom, skal fjernes. Du må ikke indtage mad og drikkevarer i mindst 6 timer inden bedøvelsen.

Graviditet og amning

Graviditet

Det vides ikke, om Gliolan kan skade et ufødt barn. Brug ikke denne medicin, hvis du er gravid.

Amning

Det vides ikke, om denne medicin kan trænge over i modermælken. Ammende mødre skal afbryde amningen i 24 timer efter behandling med denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin medfører i sig selv ingen påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Gliolan

Denne medicin er et pulver, som først skal blandes med drikkevand inden brug. Dette gøres altid af en apoteker eller sygeplejerske – ikke af dig selv. Den normale dosis er 20 mg 5-ALA HCl pr. kilogram legemsvægt. Apotekeren eller sygeplejersken vil beregne den nøjagtige dosis, som du har brug for. Du skal drikke den tilberedte opløsning 2-4 timer inden bedøvelsen.

Der må ikke gives flere doser af denne medicin, selvom bedøvelsen/operationen er forsinket nogle timer. Hvis operationen er forsinket en eller flere dage, kan en ny dosis af medicin gives 2-4 timer inden bedøvelsen.

Hvis du har taget for meget Gliolan

Hvis du har taget mere Gliolan end du bør, vil din læge træffe foranstaltninger for at undgå eventuelle problemer, herunder sørge for tilstrækkelig beskyttelse mod stærkt lys (for eksempel direkte sollys).

Hvis du har glemt at tage Gliolan

Denne medicin gives kun én gang på dagen for operationen 2-4 timer inden bedøvelsen. Hvis du har glemt at tage medicinen i denne periode, bør du ikke tage medicinen umiddelbart inden bedøvelsen. I det tilfælde skal bedøvelsen og operationen om muligt udsættes i mindst 2 timer.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger omfatter milde forstyrrelser af blodlegemetallene (røde og hvide blodlegemer, blodplader), neurologiske forstyrrelser (forstyrrelser, der kan påvirke nervesystemet såsom hemiparese (delvis paralysering af den ene side af kroppen) og tromboemboli (blodpropper, der kan sætte sig fast i blodkarrene). Derudover er flg. bivirkninger set hyppigt: opkastning, kvalme og let forhøjede enzymer (transaminase, gammaglutamyltransferase, amylase) eller bilirubin (et galdefarvestof, der produceres i leveren ved nedbrydning af rødt blodpigment) i blodet.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får det dårligt.

Bivirkningerne er opdelt i to kategorier:

- Øjeblikkelige bivirkninger efter indtagelse af Gliolan og før anæstesi
- Kombinerede bivirkninger af Gliolan, anæstesi og fjernelse af svulsten.

Nedenstående bivirkninger kan opstå, efter at du har taget Gliolan og inden bedøvelsen:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

kvalme, nedsat blodtryk, hudreaktioner (for eksempel udslæt, som ligner en solforbrænding).

Andre bivirkninger kan opstå efter kombination med bedøvelse og fjernelse af svulsten:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 behandlede):

mindre ændringer i blodværdier (røde og hvide blodlegemer, blodplader), svag stigning i nogle enzymer (transaminaser, γ -GT, amylase) eller bilirubin (et galdefarvestof, som produceres i leveren ved nedbrydning af rødt blodpigment) i blodet. Disse ændringer når deres maksimum mellem 7 og 14 dage efter det kirurgiske indgreb. Ændringerne er fuldstændigt forsvundet inden for få uger. Normalt vil du ikke få nogen symptomer, når disse ændringer opstår.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

kvalme, opkastning, neurologiske lidelser (lidelser, som påvirker nervesystemet, såsom delvis lammelse af den ene side af kroppen [hemiparese], hel eller delvis tab af evnen til at bruge eller forstå sprog [afasi], kramper, tab af synet i halvdelen af synsfeltet i det ene eller begge øjne [hemianopsi]) og tromboemboli (blodpropper, som kan blokere blodkarrene).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

nedsat blodtryk, hjerneødem (hævelse i hjernen).

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede) eller ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

nedsat følesans (hypæstesi) og diaré (løs eller vandig afføring).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den rekonstituerede opløsning er fysisk-kemisk stabil i 24 timer ved 25 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gliolan indeholder:

Aktivt stof: 5-aminolevulinsyrehydrochlorid (5-ALA HCl). Et hætteglas indeholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre (5-ALA) svarende til 1,5 g 5-ALA HCl.

En ml fortyndet opløsning indeholder 23,4 mg 5-ALA svarende til 30 mg 5-ALA HCl.

Udseende og pakningsstørrelse

Denne medicin er et pulver til opløsning, der skal drikkes. Pulveret er en hvid til råhvid klump. Den fortyndede opløsning er en klar og farveløs til lysegul væske.

Gliolan fås i pakninger med 1, 2 og 10 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tlf.: + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

Fremstiller

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG

**BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET, SOM SKAL IMPLEMENTERES AF
MEDLEMSLANDENE**

BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET, SOM SKAL IMPLEMENTERES AF MEDLEMSLANDENE

Medlemslandene skal sørge for, at alle betingelser eller begrænsninger, som er beskrevet nedenfor, med hensyn til en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet bliver implementeret:

Gliolan må kun anvendes af neurokirurger, som har deltaget i et uddannelseskursus i henhold til nedenstående standarder:

Medlemslandene skal inden lancering sammen med indehaveren af markedsføringstilladelse indvillige i foranstaltninger til implementering af følgende:

- Et uddannelseskursus for neurokirurger, der har til formål at minimere risikoen og understøtte en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet. Kurset vil blive afviklet i kompetente uddannelsescentre af kompetente undervisere. Dette kursus vil bestå af foranstaltninger, som har til formål at minimere bivirkninger (herunder især neurologiske alvorlige bivirkninger), som er forbundet med det Gliolan-fluorescens-ledte indgreb. Dette vil ske gennem fyldestgørende instruktioner i:
 - a) teori og kerneprincipper for Gliolan-fluorescens-ledte indgreb og resektion af maligne gliomer, herunder metoder til identifikation af elokvente områder;
 - b) vejledning på stedet om anvendelsen af fluorescens-mikroskopet, herunder information om faldgruber og problemgenkendelse;
 - c) sondring mellem fluorescensstyrker, opretholdelse af sikkerhedsafstande fra elokvente områder;
 - d) udøvelse af Gliolan-fluorescens-ledt indgreb (herunder deltagelse i mindst én case med anvendelse af Gliolan-fluorescens-ledt indgreb på operationsstuen med instruktioner på stedet til anvendelse af mikroskopet eller demonstration på video af en fluorescens-ledt resektion);
 - e) den aktuelle forståelse for fordele og risici i forbindelse med cytoreduktive indgreb i behandlingen af patienter med maligne gliomer;
 - f) den teoretiske base for akkumulering af porfyrin i maligne gliomer;
 - g) de tekniske principper bag fluorescens-ledt resektion med anvendelse af Gliolan;
 - h) identifikation af egnede kandidater til fluorescens-ledt resektion med anvendelse af Gliolan;
 - i) anvendelse af Gliolan i det korrekte aktuelle doserings- og tidsregimen og forståelse for vigtigheden af ledsagende kortikosteroider;
 - j) identifikation af patienter med risiko for neurologiske defekter med anvendelse af fluorescens-ledt resektion med Gliolan med særlig fokus på afasi og kritiske fokale defekter;
 - k) teknikker til intraoperativ risikominimering (mikrokirurgisk teknik, neurofysiologisk monitorering, valg af fremgangsmåde) samt implementering af teknikkerne;
 - l) identifikation af fluorescens til resektion gennem anvendelse af operationsmikroskopet i en manuel opsætning på operationsstuen;
 - m) fordelene og risiciene ved fluorescens-ledt resektion med anvendelse af Gliolan.

Minimumskravene til en kompetent underviser er:

- kommissionsgodkendelse som neurokirurg i henhold til lokale, nationale krav;
- tidligere vellykket deltagelse i et uddannelseskursus eller tilsvarende kursus under fase III-forsøget;
- erfaring med Gliolan-fluorescens-ledt kirurgi i form af mindst 20 cases.

Minimumskravene til et kompetent undervisningscenter er:

- mikroskop, der er tilpasset fluorescens-ledt resektion;
- tilstrækkelig casemængde (mindst 10 patienter pr. år) af maligne gliomer (WHO-grad III og IV);
- neurofysiologiske monitoreringsteknikker til kirurgiske indgreb i elokvente hjerneområder.