

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gliolan 30 mg/ml poeder voor drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 1,17 g 5-aminolevulinezuur (5-ALA), overeenkomend met 1,5 g 5-aminolevulinezuur hydrochloride (5-ALA HCl).

Eén ml oplossing bevat na bereiding 23,4 mg 5-ALA, overeenkomend met 30 mg 5-ALA HCl.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Het poeder is een witte tot gebroken witte cake.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gliolan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor visualisatie van maligne weefsel bij het operatief verwijderen van maligne gliomen (WHO-graad III en IV).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door ervaren neurochirurgen die bedreven zijn in het opereren van maligne gliomen, die over een uitgebreide kennis van de functionele anatomie van de hersenen beschikken en die een cursus chirurgie onder geleide van fluorescentie hebben voltooid.

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg 5-ALA HCl per kilogram lichaamsgewicht.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een klinisch relevante lever- of nierfunctiestoornis. Daarom moet bij het gebruik van dit geneesmiddel bij deze patiënten de benodigde zorgvuldigheid worden betracht.

Oudere patiënten

Er zijn geen speciale instructies voor gebruik bij oudere patiënten met een normale orgaanwerking.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Gliolan bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De oplossing moet drie uur (bereik 2-4 uur) vóór de anesthesie oraal worden toegediend. Het gebruik van 5-ALA onder andere omstandigheden dan die werden gebruikt in klinisch onderzoek houdt een niet-vastgesteld risico in.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of porfyrynes.
- Acute of chronische vormen van porfyrie.
- Zwangerschap (zie de rubrieken 4.6 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

5-ALA-geïnduceerde fluorescentie van hersenweefsel geeft geen informatie over de onderliggende neurologische werking van het weefsel. Daarom moet resectie van fluorescerend weefsel zorgvuldig worden afgewogen tegen de neurologische functie van dat fluorescerend weefsel.

Bij patiënten met een tumor in de onmiddellijke nabijheid van een belangrijke neurologische functie en bij wie reeds focale uitvalsgebieden zijn geconstateerd (bv. afasie, visusstoornissen en parese) die niet door behandeling met corticosteroiden zijn verbeterd, is de benodigde voorzichtigheid geboden. Bij deze patiënten is ontdekt dat resectie onder geleide van fluorescentie een hoger risico op ernstig neurologisch letsel met zich meebrengt. Onafhankelijk van de mate van fluorescentie moet een veilige afstand tot eloquente corticale gebieden en subcorticale structuren van minimaal 1 cm worden aangehouden.

Bij alle patiënten met een tumor in de buurt van een belangrijke neurologische functie moeten pre- of intraoperatieve maatregelen worden toegepast voor het lokaliseren van die functie ten opzichte van de tumor, om bij de resectie een veilige afstand aan te kunnen houden.

Na toediening van dit geneesmiddel moet gedurende 24 uur blootstelling van ogen en huid aan sterke lichtbronnen (bv. operatielampen, direct zonlicht of heldere, gerichte binnenhuisverlichting) worden vermeden.

Gelijktijdige toediening met andere potentieel fototoxische stoffen (zoals tetracyclinen, sulfonamiden, fluoroquinolonen, hypericine-extracten) moet worden vermeden (zie ook rubriek 5.3).

Binnen 24 uur na toediening moet het gebruik van andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen worden vermeden.

Bij patiënten met een pre-existente hartvaatziekte is bij gebruik van dit geneesmiddel voorzichtigheid geboden, omdat uit de literatuur blijkt dat de systolische en diastolische bloeddruk kunnen dalen, evenals de systolische en diastolische druk in de longslagaders en de longvaatweerstand.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten mogen tot maximaal twee weken na toediening van Gliolan niet aan een lichtgevoeligheidsverhogend middel worden blootgesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van 5-ALA bij zwangere vrouwen. Sommige beperkte dieronderzoeken duiden op een embryotoxische activiteit van 5-ALA in combinatie met blootstelling aan licht (zie rubriek 5.3). Daarom mag Gliolan niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of 5-ALA of haar metabooliet protoporfyrine IX (PPIX) in de moedermelk wordt uitgescheiden. De excretie van 5-ALA of PPIX in melk is niet bij dieren onderzocht. De borstvoeding moet dan ook gedurende 24 uur na behandeling met dit geneesmiddel worden onderbroken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van 5-ALA op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing, de behandeling zelf zal invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die na gebruik van dit geneesmiddel voor glioomresectie onder geleide van fluorescentie zijn waargenomen, worden in de volgende twee categorieën onderverdeeld:

- bijwerkingen die onmiddellijk na orale toediening van het geneesmiddel optreden en voorafgaand aan de anesthesie (= bijwerkingen die specifiek zijn voor het werkzame bestanddeel),
- gecombineerde bijwerkingen van 5-ALA, anesthesie en tumorresectie (= procedurespecifieke bijwerkingen).

De ernstigste bijwerkingen zijn anemie, trombocytopenie, leukocytose, neurologische stoornissen en trombo-embolie. Andere regelmatig waargenomen bijwerkingen zijn braken, misselijkheid en verhoogde waarden van bilirubine in het bloed, alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase en amylase in het bloed.

Overzichtstabel van bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die specifiek zijn voor het werkzame bestanddeel:

Hartaandoeningen	<u>Soms:</u>	hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Soms:</u>	misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Soms:</u>	fotosensibiliteitsreactie, fotodermatose

Proceduregerelateerde bijwerkingen

De omvang en frequentie van proceduregerelateerde neurologische bijwerkingen zijn afhankelijk van de lokalisatie van de hersentumor en de mate van resectie van het tumorweefsel dat in eloquente hersengebieden ligt (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak:</u>	anemie, trombocytopenie, leukocytose
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Vaak:</u>	neurologische aandoeningen (bv. hemiparese, afasie, convulsies, hemianopsie)
	<u>Soms:</u>	hersenoedeem
	<u>Zeer zelden:</u>	hypesthesie
Hartaandoeningen	<u>Soms:</u>	hypotensie
Bloedvataandoeningen	<u>Vaak:</u>	trombo-embolie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Vaak:</u>	braken, misselijkheid
	<u>Zeer zelden:</u>	diarree

Lever- en galaandoeningen	<u>Zeer vaak:</u>	verhoogde bilirubinewaarde in bloed, verhoogde alanineaminotransferasewaarde, verhoogde aspartaataminotransferasewaarde, verhoogde gammaglutamyltransferasewaarde, verhoogde amylasewaarde in bloed
---------------------------	-------------------	---

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In een onderzoek met één groep met 21 gezonde mannelijke vrijwilligers kon tot maximaal 24 uur na orale toediening van 20 mg/kg lichaamsgewicht 5-ALA HCl erytheem van de huid worden opgewekt door directe blootstelling aan UVA-licht. Een bijwerking van lichte misselijkheid werd gemeld door 1 van de 21 vrijwilligers.

In een ander onderzoek dat in één centrum plaatsvond, ontvingen 21 patiënten met maligne gliomen 0,2, 2, of 20 mg/kg lichaamsgewicht 5-ALA HCl gevolgd door tumorresectie onder geleide van fluorescentie. De enige bijwerking die in dit onderzoek werd gemeld, was een geval van lichte zonnebrand dat zich voordeed bij een patiënt die met de hoogste dosis werd behandeld.

In een onderzoek met één groep met 36 patiënten met maligne gliomen werden bij 4 patiënten bijwerkingen gemeld (lichte diarree bij één patiënt, matige hypesthesie bij een andere patiënt, matige rillingen bij nog een andere patiënt, en arteriële hypotensie 30 minuten na toediening van 5-ALA HCl bij nog een andere patiënt). Alle patiënten ontvingen het geneesmiddel in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht en ondergingen een resectie onder geleide van fluorescentie. De follow-up-tijd was 28 dagen.

In een vergelijkend, gedebindeerd fase III-onderzoek (MC ALS.3/GLI) ontvingen 201 patiënten met maligne gliomen 5-ALA HCl in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht en 176 van deze patiënten ondergingen een resectie onder geleide van fluorescentie met daaropvolgend radiotherapie. 173 patiënten ondergingen een standaard resectie zonder toediening van het geneesmiddel, met daaropvolgend radiotherapie. De follow-up-tijd omvatte minimaal 180 dagen na toediening. Door 2/201 (1,0%) patiënten werden op zijn minst mogelijk gerelateerde bijwerkingen gemeld: in lichte mate braken 48 uur na de operatie, en lichte fotogevoeligheid 48 uur na de operatie in het kader van dit onderzoek. Een andere patiënt ontving per ongeluk een overdosis geneesmiddel (3000 mg in plaats van 1580 mg). Ademhalingsinsufficiëntie, wat door deze patiënt werd gemeld, werd behandeld door aanpassing van de beademing en verdween weer volledig. Bij de met 5-ALA behandelde patiënten werd een meer uitgesproken tijdelijke stijging van de leverenzymen zonder klinische symptomen waargenomen. De piekwaarden traden op tussen 7 en 14 dagen na toediening. Verhoogde waarden van amylase, totale bilirubine en leukocyten, maar verlaagde waarden van trombocyten en erythrocyten werden waargenomen, hoewel de verschillen tussen beide behandelgroepen niet statistisch significant waren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Binnen een klinisch onderzoek werd aan een 63-jarige patiënt die al bekend was met een cardiovasculaire ziekte per ongeluk een overdosis van 5-ALA HCl (3000 mg in plaats van 1580 mg) toegediend. Tijdens de operatie ontwikkelde hij een ademhalingsinsufficiëntie, die door het aanpassen van de beademing werd behandeld. Na de operatie vertoonde de patiënt ook erytheem in het gezicht.

Gesteld werd dat de patiënt aan meer licht was blootgesteld dan voor het onderzoek was toegestaan. De ademhalingsinsufficiëntie en het erytheem verdwenen weer volledig.

In geval van een overdosis moeten waar nodig ondersteunende maatregelen worden genomen, inclusief voldoende bescherming tegen sterke lichtbronnen (bv. direct zonlicht).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, sensibilisator die bij fotodynamische therapie wordt gebruikt, ATC-code: L01XD04

Werkingsmechanisme

5-ALA is een natuurlijke biochemische precursor van haem die wordt gemetaboliseerd in een reeks enzymatische reacties op fluorescente porfyrynes, met name PPIX. De synthese van 5-ALA wordt via een negatief feedback-mechanisme gereguleerd door een intracellulaire pool vrije haem. Door toediening van een overmaat aan exogene 5-ALA wordt de regulatie door de negatieve feedback vermeden en vindt ophoping van PPIX in de doelweefsels plaats. In de aanwezigheid van zichtbaar licht kan de fluorescentie van PPIX (fotodynamisch effect) in bepaalde doelweefsels worden gebruikt voor fotodynamische diagnose.

Farmacodynamische effecten

Systemische toediening van 5-ALA resulteert in een overbelasting van het cellulaire porfyrimetabolisme en accumulatie van PPIX in verschillende epithelia en tumorweefsels. Van maligne glioomweefsel (WHO-graad III en IV, bv. glioblastoma multiforme, gliosarcomen of anaplastische astrocytoma) is aangetoond dat het in reactie op toediening van 5-ALA porfyrynes synthetiseert en accumuleert. De concentratie PPIX is significant lager in de witte stof dan in de cortex en de tumor. Het weefsel rondom de tumor en normaal hersenweefsel kunnen ook zijn aangetast. De door 5-ALA geïnduceerde PPIX-vorming is in maligne weefsel significant hoger dan in normaal hersenweefsel.

In tegenstelling hiermee kon in laag-gradige tumoren (WHO-graad I en II, bv. medulloblastomen, oligodendrogliomen) na toediening van het werkzame bestanddeel geen fluorescentie worden waargenomen. Bij hersenmetastasen werd een inconsistente of geen fluorescentie gezien.

Het fenomeen van PPIX-accumulatie bij WHO-graad III en IV maligne gliomen kan worden uitgelegd door een grotere opname van 5-ALA in het tumorweefsel of een veranderd expressiepatroon of een veranderde activiteit van enzymen (bv. ferrochelatase) die betrokken zijn bij de hemoglobinebiosynthese van tumorcellen. Tot de verklaringen voor een betere opname van 5-ALA hoort ook een verstoorde bloed-hersenbarrière, een hogere neovascularisatie, en de overexpressie van transporteiwitten in de membranen van glioomweefsel.

Na excitatie met blauw licht ($\lambda=400-410$ nm) is PPIX in sterke mate fluorescent (piek bij $\lambda=635$ nm) en het kan zichtbaar worden gemaakt nadat de hiervoor noodzakelijke wijzigingen zijn aangebracht aan een standaard neurochirurgische microscoop.

De fluorescentie-emissie kan worden ingedeeld als intense (vaste) rode fluorescentie (corresponderend met dodelijk, solide tumorweefsel) en vage roze fluorescentie (corresponderend met infiltrerende tumorcellen), terwijl normaal hersenweefsel waarin geen PPIX-waarden voorkomen het violetblauwe licht reflecteert en blauw lijkt te zijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een fase I/II-onderzoek met 21 patiënten werd een relatie tussen dosis en werkzaamheid tussen de dosisniveaus en de mate en kwaliteit van de fluorescentie in de tumorkern ontdekt: door hogere doses 5-ALA namen zowel de kwaliteit als de mate van fluorescentie in het centrum van de tumor op monotone, niet-dalende wijze toe, vergeleken met de begrenzing van het centrum van de tumor bij standaard illuminatie met wit licht. De hoogste dosis (20 mg/kg lichaamsgewicht) werd als het meest efficiënt vastgesteld.

Er werd een positieve voorspellende waarde voor weefselfluorescentie van 84,8% (90% BI: 70,7%-93,8%) ontdekt. Deze waarde werd gedefinieerd als het percentage patiënten met positieve tumorcelidentificatie in alle biopsieën die uit gebieden met zwakke en sterke fluorescentie zijn genomen. De positieve voorspellende waarde van sterke fluorescentie was hoger (100,0%, 90% BI: 91,1%-100,0%) dan van zwakke fluorescentie (83,3%; 90% BI: 68,1%-93,2%). De resultaten waren gebaseerd op een fase II-onderzoek met 33 patiënten die 5-ALA HCl in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht ontvingen.

De resulterende fluorescentie werd gebruikt als een intraoperatieve marker voor maligne glioomweefsel met als doel het verbeteren van de operatieve resectie van deze tumoren.

In een fase III-onderzoek werden 349 patiënten die werden verdacht van maligne gliomen die voor een volledige resectie van de contrast-versterkende tumor in aanmerking kwamen, gerandomiseerd voor resectie onder geleide van fluorescentie na toediening van 5-ALA HCl in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht of voor conventionele resectie onder wit licht. Bij 64% van de patiënten in de experimentele groep vond resectie van de contrastversterkende tumor plaats in vergelijking met 38% in de controlegroep ($p < 0,0001$).

Bij het bezoek zes maanden na de tumorresectie was 20,5% van de met 5-ALA behandelde patiënten en 11% van de patiënten die de standaard operatie ontvingen nog in leven zonder dat er progressie was opgetreden. Het verschil was statistisch significant volgens de chi-kwadraattest ($p = 0,015$). Er werd in dit onderzoek geen significante stijging in de totale overleving waargenomen. Dit onderzoek werd echter niet opgezet om een dergelijk verschil te ontdekken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

Dit geneesmiddel is goed oplosbaar in waterige oplossingen. Na inname is 5-ALA zelf niet fluorescent, maar wordt door het tumorweefsel opgenomen (zie rubriek 5.1) en wordt intracellulair gemetaboliseerd tot fluorescente porfyrynes, voornamelijk PPIX.

Absorptie

5-ALA als drinkbare oplossing wordt snel en volledig geresorbeerd en piekplasmawaarden van 5-ALA worden 0,5-2 uur na orale toediening van 20 mg/kg lichaamsgewicht bereikt. De plasmawaarden zijn binnen 24 uur na toediening van een orale dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht weer terug op de uitgangswaarden. De invloed van voedsel is niet onderzocht omdat dit geneesmiddel gewoonlijk voorafgaand aan inductie van anesthesie op een lege maag wordt gegeven.

Distributie en biotransformatie

5-ALA wordt bij voorkeur opgenomen door de lever, de nieren, endotheel en huid en door maligne gliomen (WHO-graad III en IV) en het wordt gemetaboliseerd tot fluorescent PPIX. Vier uur na orale toediening van 20 mg/kg lichaamsgewicht 5-ALA HCl wordt de maximale plasmawaarde PPIX bereikt. PPIX-plasmawaarden dalen snel tijdens de daaropvolgende 20 uur en zijn 48 uur na toediening niet meer detecteerbaar. Bij de aanbevolen orale dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht is de fluorescentieverhouding tumorweefsel tot normaal hersenweefsel gewoonlijk hoog en biedt gedurende minimaal 9 uur onder violet-blauw licht een helder contrast voor visuele waarneming van tumorweefsel.

Naast tumorweefsel werd ook een zwakke fluorescentie van de plexus choroideus gemeld. 5-ALA wordt ook door ander weefsel opgenomen en gemetaboliseerd tot PPIX, bv. door de lever, de nieren of de huid (zie rubriek 4.4). De plasma-eiwitbinding van 5-ALA is niet bekend.

Eliminatie

5-ALA wordt snel geëlimineerd met een terminale halfwaardetijd van 1-3 uur. Ongeveer 30% van een oraal toegediende dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht wordt binnen 12 uur ongewijzigd uitgescheiden in urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is dosisproportionaliteit tussen AUC_{0-inf} van 5-ALA-waarden en verschillende orale doses van dit geneesmiddel.

Nier- of leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van 5-ALA is bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Standaard farmacologische experimenten met betrekking tot de veiligheid werden bij muizen, ratten en honden onder lichtbescherming verricht. Toediening van 5-ALA heeft geen invloed op de werking van het maag-darmkanaal en het centraal zenuwstelsel. Een lichte stijging van de natriurese kan niet worden uitgesloten.

Eenmalige toediening van hoge doses 5-ALA aan muizen of ratten leidde tot niet-specifieke bevindingen van intolerantie zonder macroscopische afwijkingen of tekenen van vertraagde toxiciteit. Uit toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening dat bij ratten en honden werd verricht, bleek dat zich dosisafhankelijke bijwerkingen voordeden die veranderingen in de histologie van de galgangen veroorzaakten (en die binnen een 14-daagse herstelperiode niet-reversibel bleken), en verder bleek zich een tijdelijke stijging van transaminasen, LDH, totale bilirubine, totale cholesterol, creatinine en ureum voor te doen, en ook braken kwam voor (alleen bij honden). Bij de onder narcose gebrachte hond traden bij hogere doses tekenen van systemische toxiciteit (cardiovasculaire en respiratoire parameters) op: bij intraveneuze toediening van 45 mg/kg lichaamsgewicht werd een kleine daling in de perifere arteriële bloeddruk en systolische linker ventriculaire druk geregistreerd. Vijf minuten na toediening waren de uitgangswaarden weer bereikt. Van de waargenomen cardiovasculaire bijwerkingen wordt aangenomen dat ze samenhangen met de intraveneuze toedieningweg.

Fototoxiciteit die na behandeling met 5-ALA *in vitro* en *in vivo* werd waargenomen, is duidelijk nauw gerelateerd aan dosis- en tijdsafhankelijke inductie van PPIX-synthese in de bestraalde cellen of weefsels. Verder werd waargenomen: destructie van talgklieren, focale epidermale necrose met een tijdelijke acute ontsteking en diffuse reactieve veranderingen in de keratinocyten en een tijdelijk secundair oedeem en ontsteking van de dermis. Aan licht blootgestelde huid herstelde volledig met uitzondering van een aanhoudende reductie van het aantal haarfollikels. Dus worden algemene lichtbeschermende maatregelen voor ogen en huid gedurende minimaal 24 uur na toediening van dit geneesmiddel aanbevolen.

Hoewel belangrijk onderzoek naar de invloed van 5-ALA op reproductie en ontwikkeling niet is verricht, kan worden geconcludeerd dat door 5-ALA geïnduceerde porfyriesynthese alleen tot embryotoxische activiteit bij embryo's van muizen, ratten en kuikentjes kan leiden als er rechtstreeks en gelijktijdig blootstelling aan licht plaatsvindt. Dit geneesmiddel mag daarom niet aan zwangere vrouwen worden toegediend. Behandeling met een overmatig grote eenmalige dosis 5-ALA verstoort gedurende twee weken na toediening de mannelijke fertiliteit. Dit was reversibel.

Uit het grootste deel van het genotoxiciteitsonderzoek dat in het donker werd verricht, bleek geen genotoxisch potentieel van 5-ALA. Mogelijk induceert het middel fotogenotoxiciteit na bestraling of blootstelling aan licht volgend op toediening van het geneesmiddel, wat duidelijk is gerelateerd aan de inductie van porfyriesynthese.

Er is geen *in vivo* carcinogeniciteitsonderzoek op lange termijn uitgevoerd. Gezien de therapeutische indicatie gaat een eenmalige orale behandeling met 5-ALA mogelijk niet met een ernstig potentieel carcinogeen risico gepaard.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Bereide oplossing

De oplossing na bereiding is bij 25 °C gedurende 24 uur fysisch-chemisch stabiel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon type II, met butylrubberen stop, die 1,5 g poeder bevat voor reconstitutie in 50 ml drinkwater.

Verpakkingsgrootten: 1, 2 en 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De drank wordt bereid door de hoeveelheid poeder van één injectieflacon in 50 ml drinkwater op te lossen. De oplossing na bereiding is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Gliolan is uitsluitend voor eenmalig gebruik en ongebruikte restanten moeten direct na het eerste gebruik worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/413/001-003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 september 2007
Datum van laatste verlenging: 12 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Een RMP-update dient te worden ingediend binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Gliolan mag alleen worden gebruikt door neurochirurgen die een trainingscursus hebben gevolgd die voldoet aan de hieronder weergegeven eisen:

De vergunninghouder zal in overleg met de bevoegde instanties in de lidstaten voorafgaand aan het in de handel brengen het volgende implementeren:

- Een trainingscursus voor neurochirurgen die is gericht op het minimaliseren van het risico en het ondersteunen van een veilig en effectief gebruik van het geneesmiddel. De trainingscursus vindt plaats in een bevoegd opleidingscentrum waarbij bevoegde opleiders worden ingezet. Deze cursus bestaat uit stappen die zijn gericht op het minimaliseren van de bijwerkingen die kunnen optreden bij chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan (met name ernstige neurologische bijwerkingen) aan de hand van een adequate voorlichting over:
 - a) de theorie en de belangrijkste principes van chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan en resectie van maligne gliomen, waaronder methoden voor identificatie van eloquente gebieden,
 - b) instructies ter plekke over het gebruik van de fluorescentiemicroscoop, waarbij ook aandacht wordt besteed aan valkuilen en probleemherkenning,
 - c) differentiatie van de fluorescentie-intensiteit, handhaven van een veilige afstand van eloquente gebieden,
 - d) de praktijk van chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan (waaronder deelname aan minimaal één operatie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan in de operatiekamer, waarbij ter plekke instructies over het gebruik van de microscoop of een demonstratie van een resectie onder geleide van fluorescentie per video worden gegeven),
 - e) de huidige stand van zaken inzake de voordelen en risico's van cytoreductieve chirurgie bij de behandeling van patiënten met maligne gliomen,
 - f) de theoretische basis voor accumulatie van porfyrine in maligne gliomen,
 - g) de technische principes achter resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan,
 - h) het vaststellen van geschikte kandidaten voor resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan,
 - i) het in de juiste dosis en op basis van het juiste tijdschema toepassen van Gliolan, en het belang van gelijktijdig gebruik van corticosteroiden,
 - j) bepalen welke patiënten een verhoogd risico hebben op neurologische uitval bij resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan, waarbij de nadruk met name ligt op afasie en op andere kritische focale gebreken,
 - k) technieken voor het verminderen van de intraoperatieve risico's (microchirurgische techniek, neurofysiologische bewaking, keuze van benadering) en hoe deze kunnen worden geïmplementeerd,
 - l) het vaststellen van fluorescentie voor resectie bij gebruik van de operatiemicroscoop bij handmatig gebruik in de operatiekamer,
 - m) de voordelen en risico's van resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan.

De minimale vereisten voor een bevoegde opleider zijn:

- geregistreerd als neurochirurg in overeenstemming met lokale en nationale vereisten,
- eerdere succesvolle deelname aan een trainingscursus of een daaraan gelijkwaardige cursus tijdens een fase III-onderzoek,
- ervaring met chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan in minimaal 20 gevallen.

De minimale vereisten voor een bevoegd opleidingscentrum zijn:

- de beschikking hebben over een microscoop die is aangepast voor resectie onder geleide van fluorescentie,

- voldoende casussen (minimaal 10 patiënten per jaar) op het gebied van maligne gliomen (WHO-graad III en IV),
- neurofysiologische bewakingstechnieken voor chirurgie in eloquente hersengebieden.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gliolan 30 mg/ml poeder voor drank
5-aminolevulinezuur hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 1,17 g 5-aminolevulinezuur, overeenkomend met 1,5 g 5-aminolevulinezuur hydrochloride (5-ALA HCl).

Eén ml oplossing na bereiding bevat 23,4 mg 5-aminolevulinezuur, overeenkomend met 30 mg 5-aminolevulinezuur hydrochloride (5-ALA HCl).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor drank

1 injectieflacon
2 injectieflacons
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik na bereiding.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing: 24 uur bij 25 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Injectieflacon voor eenmalig gebruik – ongebruikte restanten moeten direct na het eerste gebruik worden weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gliolan 30 mg/ml poeder voor drank
5-aminolevulinezuur hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 1,17 g 5-aminolevulinezuur, overeenkomend met 1,5 g 5-aminolevulinezuur hydrochloride (5-ALA HCl).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik na bereiding.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Injectieflacon voor eenmalig gebruik – ongebruikte restanten moeten direct na het eerste gebruik worden weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

medac GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Gliolan 30 mg/ml poeder voor drank 5-aminolevulinezuur hydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Gliolan en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Gliolan en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Gliolan wordt tijdens een operatie voor het verwijderen van een tumor gebruikt voor het beter zichtbaar maken van bepaalde typen hersentumoren (die maligne gliomen worden genoemd).

Gliolan bevat een stof die aminolevulinezuur (5-ALA) wordt genoemd. 5-ALA hoopt zich voornamelijk op in tumorcellen en wordt in die cellen omgezet in een andere, vergelijkbare stof. Als de tumor daarna aan blauw licht wordt blootgesteld, zendt deze nieuwe stof een rood-violet licht uit waardoor beter te zien is wat normaal weefsel is en wat tumorweefsel is. Dit helpt de chirurg bij het verwijderen van de tumor, terwijl het gezonde weefsel wordt gespaard.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel of voor porfyrynes. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Het is bekend of het wordt vermoed dat u lijdt aan een acute of chronische vorm van porfyrie (dat wil zeggen een erfelijke of verworven stoornis van bepaalde enzymen die een rol spelen bij de synthese van rood bloedpigment).
- Er is sprake van een zwangerschap of deze wordt vermoed.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Na toediening van dit geneesmiddel moeten **uw ogen en huid gedurende 24 uur worden beschermd tegen sterke lichtbronnen** (bijvoorbeeld direct zonlicht of heldere, gerichte binnenhuisverlichting).
- Als u aan een **hartziekte** lijdt, of in het verleden een hartziekte heeft gehad, meld dit dan aan uw arts. In dat geval moet bij het gebruik van dit geneesmiddel de benodigde voorzichtigheid worden betracht omdat hierdoor uw bloeddruk kan dalen.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er is bij patiënten met een slechte lever- of nierfunctie geen onderzoek verricht. Daarom moet het gebruik van dit geneesmiddel bij deze patiënten met de benodigde zorgvuldigheid gepaard gaan.

Oudere patiënten

Er zijn geen speciale instructies voor gebruik bij oudere patiënten met een normale orgaanwerking.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is bij kinderen en jongeren tot 18 jaar geen ervaring met het gebruik van Gliolan opgedaan. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Gliolan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Hierbij gaat het met name om geneesmiddelen die huidproblemen kunnen veroorzaken als de huid wordt blootgesteld aan sterke lichtbronnen (dit geldt bijvoorbeeld voor sommige soorten geneesmiddelen die antibiotica worden genoemd), maar ook bij gebruik van geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen (bijvoorbeeld hypericine of sint-janskruidextracten). Na gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel en een hypericine-extract is door één patiënt een geval van ernstige zonnebrand gemeld die gedurende 5 dagen aanhield. Tot 2 weken na het gebruik van dit geneesmiddel mag u deze middelen daarom niet gebruiken.

Vermijd binnen 24 uur na gebruik van Gliolan het gebruik van andere geneesmiddelen die de lever kunnen beschadigen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Dit geneesmiddel wordt gewoonlijk slechts eenmaal gebruikt, namelijk 2 tot 4 uur voorafgaand aan de narcose voor een operatie aan bepaalde hersentumoren die gliomen worden genoemd. Vanaf minimaal 6 uur voor de narcose mag u niet meer eten of drinken.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het is niet bekend of Gliolan bij een ongeboren baby letsel veroorzaakt. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Moeders die borstvoeding geven mogen na behandeling met dit geneesmiddel gedurende 24 uur geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel zelf heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Dit geneesmiddel is een poeder dat met drinkwater moet worden vermengd voordat het kan worden gebruikt. Dit wordt altijd door een apotheker of door een verpleegkundige gedaan, niet door uzelf. De gebruikelijke dosis is 20 mg 5-ALA HCl per kilogram lichaamsgewicht. De apotheker of verpleegkundige berekent de exacte dosis die u nodig heeft. U moet de bereide oplossing 2-4 uur voor de narcose opdrinken.

Als de narcose/operatie enkele uren wordt uitgesteld, mag geen aanvullende dosis van dit geneesmiddel worden gegeven. Als de operatie één of meer dagen wordt vertraagd, kan 2-4 uur voor de narcose nog een dosis van dit geneesmiddel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Gliolan heeft ingenomen dan u zou mogen, dan beslist uw arts of er maatregelen noodzakelijk zijn om problemen te voorkomen, inclusief voldoende bescherming tegen sterke lichtbronnen (bijvoorbeeld direct zonlicht).

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Dit geneesmiddel wordt slechts eenmaal gegeven op de dag van de operatie, 2-4 uur voor aanvang van de narcose. Als u bent vergeten dit geneesmiddel binnen deze periode in te nemen, dan is het niet raadzaam dat u het inneemt vlak voor aanvang van de narcose. In dit geval moeten de narcose en die operatie indien mogelijk minimaal 2 uur worden uitgesteld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen zijn lichte veranderingen in de aantallen bloedcellen (rode en witte bloedcellen, bloedplaatjes), neurologische stoornissen (stoornissen van het zenuwstelsel, zoals hemiparese [gedeeltelijke verlamming van één lichaamshelft]) en trombo-embolie (bloedstolsels die bloedvaten kunnen blokkeren). Andere regelmatig waargenomen bijwerkingen zijn braken, misselijkheid en lichte stijging van sommige enzymen (transaminasen, γ -GT, amylase) of bilirubine (een galpigment dat in de lever wordt geproduceerd door afbraak van rood bloedpigment) in het bloed.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u klachten krijgt.

De bijwerkingen worden in de volgend twee categorieën ingedeeld:

- onmiddellijke bijwerkingen na het innemen van Gliolan en vóór de narcose
- gecombineerde bijwerkingen van Gliolan, narcose en verwijdering van de tumor.

Na het innemen van Gliolan en voor aanvang van de narcose kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Soms voorkomende bijwerkingen (komen mogelijk voor bij maximaal 1 op de 100 mensen):

misselijkheid, daling van de bloeddruk, huidreacties (bijvoorbeeld uitslag, die lijkt op zonnebrand).

Door de combinatie van narcose en het verwijderen van een tumor kunnen ook nog de volgende bijwerkingen optreden:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen mogelijk voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):

lichte veranderingen in het aantal bloedcellen (rode en witte bloedcellen, bloedplaatjes) en lichte stijging van sommige enzymen (transaminasen, γ -GT, amylase) of bilirubine (een galpigment dat in de lever wordt geproduceerd door afbraak van rood bloedpigment) in het bloed. Deze veranderingen zijn tussen 7 en 14 dagen na de operatie het sterkst. De veranderingen verdwijnen binnen een paar weken weer volledig. Gewoonlijk ervaart u geen symptomen als deze veranderingen optreden.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen mogelijk voor bij maximaal 1 op de 10 mensen):

misselijkheid, braken (overgeven), neurologische aandoeningen (aandoeningen die het zenuwstelsel beïnvloeden, zoals hemiparese [gedeeltelijke verlamming aan één kant van het lichaam], afasie [totaal of gedeeltelijk verlies van het vermogen om taal te produceren of te begrijpen], convulsies [stuipaanvallen] en hemianopsie [blindheid voor de helft van het gezichtsvermogen in één of beide ogen]) en trombo-embolie (bloedstolsels die de bloedvaten kunnen blokkeren).

Soms voorkomende bijwerkingen (komen mogelijk voor bij maximaal 1 op de 100 mensen):

daling van de bloeddruk, hersenoedeem (zwellings van de hersenen).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen mogelijk voor bij maximaal 1 op de 10.000 mensen) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
hypesthesie (een afname van uw tastgevoel) en diarree (dunne of waterige ontlasting).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De oplossing na bereiding is bij 25 °C gedurende 24 uur fysisch-chemisch stabiel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is 5-aminolevulinezuur hydrochloride (5-ALA HCl). Een injectieflacon bevat 1,17 g 5-aminolevulinezuur (5-ALA), overeenkomend met 1,5 g 5-ALA HCl. Eén ml oplossing bevat na bereiding 23,4 mg 5-ALA, overeenkomend met 30 mg 5-ALA HCl.

Hoe ziet Gliolan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een poeder voor drank. Het poeder is een witte tot gebroken witte cake. De oplossing na bereiding is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof. Gliolan wordt geleverd in een glazen injectieflacon en in verpakkingen van 1, 2 en 10 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

Fabrikant

medac

Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE

**VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN
EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL DIE DOOR DE LIDSTATEN
GEÏMPLEMENTEERD MOETEN WORDEN**

VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL DIE DOOR DE LIDSTATEN GEÏMPLEMENTEERD MOETEN WORDEN

De lidstaten moeten garanderen dat alle hieronder beschreven voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel geïmplementeerd worden:

Gliolan mag alleen worden gebruikt door neurochirurgen die een trainingscursus hebben gevolgd die voldoet aan de hieronder weergegeven eisen:

De lidstaten zullen voorafgaand aan het in de handel brengen met de vergunninghouder voor het in de handel brengen maatregelen overeenkomen voor de implementatie van het volgende:

- Een trainingscursus voor neurochirurgen die is gericht op het minimaliseren van het risico en het ondersteunen van een veilig en effectief gebruik van het geneesmiddel. De trainingscursus vindt plaats in een bevoegd opleidingscentrum waarbij bevoegde opleiders worden ingezet. Deze cursus bestaat uit stappen die zijn gericht op het minimaliseren van de bijwerkingen die kunnen optreden bij chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan (met name ernstige neurologische bijwerkingen) aan de hand van een adequate voorlichting over:
 - a) de theorie en de belangrijkste principes van chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan en resectie van maligne gliomen, waaronder methoden voor identificatie van eloquente gebieden,
 - b) instructies ter plekke over het gebruik van de fluorescentiemicroscoop, waarbij ook aandacht wordt besteed aan valkuilen en probleemherkenning,
 - c) differentiatie van de fluorescentie-intensiteit, handhaven van een veilige afstand van eloquente gebieden,
 - d) de praktijk van chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan (waaronder deelname aan minimaal één operatie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan in de operatiekamer, waarbij ter plekke instructies over het gebruik van de microscoop of een demonstratie van een resectie onder geleide van fluorescentie per video worden gegeven),
 - e) de huidige stand van zaken inzake de voordelen en risico's van cytoreductieve chirurgie bij de behandeling van patiënten met maligne gliomen,
 - f) de theoretische basis voor accumulatie van porfyrine in maligne gliomen,
 - g) de technische principes achter resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan,
 - h) het vaststellen van geschikte kandidaten voor resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan,
 - i) het in de juiste dosis en op basis van het juiste tijdschema toepassen van Gliolan, en het belang van gelijktijdig gebruik van corticosteroiden,
 - j) bepalen welke patiënten een verhoogd risico hebben op neurologische uitval bij resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan waarbij de nadruk met name ligt op afasie en op andere kritische focale gebreken,
 - k) technieken voor het verminderen van de intraoperatieve risico's (microchirurgische techniek, neurofysiologische bewaking, keuze van benadering) en hoe deze kunnen worden geïmplementeerd,
 - l) het vaststellen van fluorescentie voor resectie bij gebruik van de operatiemicroscoop bij handmatig gebruik in de operatiekamer,
 - m) de voordelen en risico's van resectie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan.

De minimale vereisten voor een bevoegde opleider zijn:

- geregistreerd als neurochirurg in overeenstemming met lokale en nationale vereisten,

- eerdere succesvolle deelname aan een trainingscursus of een daaraan gelijkwaardige cursus tijdens een fase III-onderzoek,
- ervaring met chirurgie onder geleide van fluorescentie met gebruik van Gliolan in minimaal 20 gevallen.

De minimale vereisten voor een bevoegd opleidingscentrum zijn:

- de beschikking hebben over een microscoop die is aangepast voor resectie onder geleide van fluorescentie,
- voldoende casussen (minimaal 10 patiënten per jaar) op het gebied van maligne gliomen (WHO-graad III en IV),
- neurofysiologische bewakingstechnieken voor chirurgie in eloquente hersengebieden.