

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre (5-ALA), tilsvarende 1,5 g 5-aminolevulinsyrehydroklorid (5-ALA HCl).

1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 23,4 mg 5-ALA, tilsvarende 30 mg 5-ALA HCl.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning.
Pulveret er en hvit til off-white masse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gliolan er indisert til visualisering av malignt vev under kirurgi for malignt gliom (WHO-grad III og IV) hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet må bare brukes av nevrokirurger med erfaring i kirurgi for malignt gliom og med grundige og oppdaterte kunnskaper om hjernens anatomi, som har gjennomgått opplæring i fluorescensstøttet kirurgi.

Dosering

Anbefalt dose er 20 mg 5-ALA HCl per kilo kroppsvekt.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det er ikke utført studier for pasienter med klinisk relevant nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Derfor bør dette legemidlet brukes med forsiktighet til slike pasienter.

Eldre pasienter

Det foreligger ingen særskilte anvisninger for bruk hos eldre pasienter med regelmessig organfunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Gliolan hos barn og unge i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oppløsningen administreres oralt tre timer (mellom 2–4 timer) før anestesi. Bruk av 5-ALA under andre forhold enn de som ble brukt ved de kliniske studiene, innebærer en ukjent risiko.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller porfyriener.
- Akutt eller kronisk porfyri.
- Graviditet (se pkt. 4.6 og 5.3)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

5-ALA-indusert fluorescens i hjernevevet gir ikke informasjon om vevets underliggende neurologiske funksjon. Derfor bør valget av reseksjon av fluorescerende vev vurderes grundig opp mot den neurologiske funksjonen til det fluorescerende vevet.

En må utvise spesiell forsiktighet hos pasienter med tumor i umiddelbar nærhet av viktige neurologiske funksjoner og tidligere fokale svekkelser (f.eks. afasi, synsforstyrrelser og parese) som ikke forbedres ved kortikosteroidbehandling. Fluorescens-støttet reseksjon har hos slike pasienter vist seg å utgjøre en høyere risiko for kritiske neurologiske skader. Sikker avstand til elokvente kortikale områder og subkortikale strukturer på minst 1 cm, bør opprettholdes uavhengig av grad av fluorescens.

Hos alle pasienter med tumor i nærheten av en viktig neurologisk funksjon, bør en treffe enten pre- eller intraoperative tiltak for å lokalisere funksjonen i forhold til tumoren, slik at en kan opprettholde sikker avstand.

Etter administrering av dette legemidlet bør en unngå eksponering av øyne og hud for sterke lyskilder (f.eks. operasjonslamper, direkte sollys eller kraftig, direkte innendørsbelysning) i 24 timer. Samtidig administrasjon med andre potensielt fototoksiske stoffer (f.eks. tetrasykliner, sulfonamider, fluorokinoloner, hypericinekstrakter) bør unngås (se også pkt. 5.3).

Innen 24 timer etter administrasjon bør bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler unngås.

Hos pasienter med tidligere kardiovaskulær sykdom bør dette legemidlet brukes med forsiktighet, da det er rapportert om nedsatt systolisk og diastolisk blodtrykk, nedsatt systolisk og diastolisk trykk i pulmonalarterien samt pulmonal vaskulær motstand.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasientene må ikke utsettes for fotosensibiliserende stoffer i opptil 2 uker etter administrasjon av Gliolan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data på bruk av 5-ALA hos gravide kvinner. Noen begrensede dyrestudier antyder embryotoksisk aktivitet for 5-ALA sammen med lyseksponering (se pkt. 5.3). Derfor skal ikke Gliolan brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om 5-ALA eller dets metabolitt protoporfyrin IX (PPIX) blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Overgang av 5-ALA eller PPIX til morsmelk er ikke studert hos dyr. Ammingen bør stanses i 24 timer etter behandling med dette legemidlet.

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende virkningen av 5-ALA på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant, behandlingen selv vil ha påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De observerte bivirkningene etter bruk av dette legemidlet til fluorescensstøttet gliomreseksjon kan deles inn i disse to kategoriene:

- umiddelbare reaksjoner som oppstår etter oral administrasjon av legemidlet og før induksjon av anestesi (= virkestoffspesifikke bivirkninger)
- kombinerte effekter av 5-ALA, anestesi og tumorreseksjon (= inngrepsspesifikke bivirkninger)

De alvorligste bivirkningene omfatter anemi, trombocytopeni, leukocytose, nevrologiske lidelser og tromboemboli. Andre hyppig observerte bivirkninger er oppkast, kvalme og økning av nivåene av bilirubin, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, gammaglutamyltransferase og amylase i blodet,

Tabulert oversikt over bivirkninger

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$),

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Virkestoffspesifikke bivirkninger:

Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlige:</u>	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	<u>Mindre vanlige:</u>	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	<u>Mindre vanlige:</u>	Fotosensitivitetsreaksjon, otodermatose

Inngrepsspesifikke bivirkninger

Omfanget og hyppigheten av inngrepsspesifikke, nevrologiske bivirkninger er avhengig av lokaliseringen av hjernetumoren og graden av reseksjon av tumorvev i elokvente hjerneområder (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige:</u>	anemi, trombocytopeni, leukocytose
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige:</u>	nevrologiske lidelser (f.eks. hemiparese, afasi, konvulsjoner, hemianopsi)
	<u>Mindre vanlige:</u>	hjerneødem
	<u>Svært sjeldne:</u>	hypestesi
Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlige:</u>	hypotensjon
Karsykdommer	<u>Vanlige:</u>	tromboemboli
Gastrointestinale sykdommer	<u>Vanlige:</u>	oppkast, kvalme
	<u>Svært sjeldne:</u>	diaré
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Svært vanlige:</u>	økt bilirubinnivå i blodet, økt

	alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, økt blodamylase
--	--

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved en en-armet studie som omfattet 21 friske, mannlige frivillige kunne erytem fremkalles på huden ved direkte eksponering for UVA-lys opptil 24 timer etter oral administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl. En bivirkning med mild kvalme ble rapportert hos 1 av de 21 frivillige.

Ved en annen enkeltcenterstudie fikk 21 pasienter med malignt gliom 0,2, 2 eller 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl etterfulgt av fluorescensstøttet tumorreseksjon. De eneste bivirkningene som ble rapportert ved dette forsøket, var ett tilfelle av mild solbrenthet hos en pasient som ble behandlet med høyeste dose.

Ved en en-armet studie som omfattet 36 pasienter med malignt gliom, ble det rapportert om bivirkninger hos 4 pasienter (mild diaré hos en pasient, moderat hypestesi hos en annen pasient, moderat kuldefølelse hos en annen pasient og arteriell hypotensjon 30 minutter etter administrasjon av 5-ALA hos en annen pasient). Alle pasienter fikk legemiddelet i en dose på 20 mg/kg kroppsvekt og gjennomgikk fluorescensstøttet reseksjon. Oppfølgingstiden var 28 dager.

Ved et sammenlignende, ublindert forsøk i fase III (MC-ALS.3/GLI) fikk 201 pasienter med maligne gliomer 5-ALA HCl med en dose på 20 mg/kg kroppsvekt, og 176 av disse pasientene gjennomgikk fluorescensstøttet reseksjon med påfølgende radioterapi. 173 pasienter fikk standard reseksjon uten administrasjon av legemiddelet og med påfølgende radioterapi. Oppfølgingstiden var minst 180 dager etter administrasjon. Bivirkninger som i det minste muligens var relatert til behandlingen, ble rapportert hos 2/201 (1,0 %) av pasientene: mildt oppkast 48 timer etter kirurgi og mild fotosensitivitet 48 timer etter kirurgi i studien. En annen pasient fikk ved et uhell en overdose av legemidlet (3 000 mg i stedet for 1 580 mg). Pulmonalinsuffisiens ble rapportert for denne pasienten, og denne bivirkningen ble håndtert ved tilpasset ventilasjon og var forbigående. En mer uttalt transient økning i leverenzymmer uten kliniske symptomer ble observert hos pasientene som ble behandlet med 5-ALA. Toppverdiene oppsto mellom 7 og 14 dager etter administrasjon. Økte nivåer av amylase, totalt bilirubin og leukocytter, men reduserte nivåer av trombocytter og erytrocytter ble observert, men forskjellene mellom behandlingsgruppene var ikke statistisk signifikant.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I et klinisk forsøk fikk en 63 år gammel pasient med kjent kardiovaskulær sykdom ved et uhell en overdose med 5-ALA HCl (3 000 mg i stedet for 1 580 mg). Under kirurgi utviklet han pulmonalinsuffisiens, som ble håndtert med tilpasset ventilasjon. Etter kirurgi hadde pasienten også erytem i ansiktet. Det ble fastslått at pasienten hadde vært eksponert for mer lys enn det som var tillatt for forsøket. Pulmonalinsuffisiensen og erytemet ble fullstendig tilhelet.

Ved en eventuell overdose bør en sørge for nødvendige støttetiltak, inkludert tilstrekkelig beskyttelse fra sterke lyskilder (f.eks. direkte sollys).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, sensibiliserende stoffer brukt til fotodynamisk terapi, ATC-kode: L01XD04

Virkningsmekanisme

5-ALA er en naturlig biokjemisk forløper for heme, som metaboliseres i en serie av enzymatiske reaksjoner på fluorescerende porfyriner, særlig PPIX. 5-ALA-syntesen reguleres av en intracellulær mengde av fri heme gjennom en negativ feedbackmekanisme. Administrasjon av for store mengder av eksogent 5-ALA forhindrer negativ tilbakekoblingskontroll og det vil skje en opphopning av PPIX i målvevet. Ved belysning i det synlige spekteret kan fluorescens av PPIX (fotodynamisk effekt) i visse målvevstyper brukes til å stille en fotodynamisk diagnose.

Farmakodynamiske effekter

Systemisk administrasjon av 5-ALA fører til en overbelastning av den cellulære porfyrinmetabolismen og en akkumulering av PPIX i forskjellig epitel- og kreftvev. Malignt gliomvev (WHO-grad III og IV, f.eks. glioblastoma multiforme, gliosarkom eller anaplastisk astrocytom) er også påvist å syntetisere og akkumulere porfyriner som respons på 5-ALA-administrasjon. Konsentrasjonen av PPIX er signifikant lavere i hvit substans enn i korteks og tumor. Vevet rundt tumoren og normalt hjernevev kan også påvirkes. 5-ALA-indusert PPIX-dannelse forekommer imidlertid i signifikant større grad i malignt vev enn i normalt hjernevev.

På den andre siden ble det ikke observert fluorescens etter administrasjon av virkestoffet ved lavgradige tumorer (WHO-grad I og II, f.eks. medulloblastoma, oligodendroglioma). Hjernemetastaser viste ukonsistent eller ingen fluorescens.

Fenomenet PPIX-akkumulering ved maligne gliomer i WHO-grad III og IV kan forklares av det høyere 5-ALA-opptaket i tumorvevet og et endret mønster i ekspresjonen av eller aktiviteten til enzymene (f.eks. ferrochelatase) som er involvert i hemoglobinbiosyntesen i tumorceller. Forklaringer på det høyere 5-ALA-opptaket omfatter forstyrrelse av blod/hjerne-barrieren, økt neovaskularisering og overekspressjon av membrantransportører i gliomvevet.

Etter eksitasjon med blått lys ($\lambda=400-410$ nm), er PPIX sterkt fluorescerende (topp ved $\lambda=635$ nm) og kan visualiseres etter egnet modifikasjon av et standard nevrokirurgisk mikroskop.

Fluorescensavgivelsen kan klassifiseres som intens (hel), rød fluorescens (som tilsier vitalt, helt tumorvev) og svakt rosa fluorescens (som tilsier infiltrerende tumorceller), mens normalt hjernevev som mangler forsterkede PPIX-nivåer reflekterer det fiolettblå lyset og ser blå ut.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en fase I/II-studie med 21 pasienter ble det påvist et doseeffektforhold mellom dosenivåer og omfanget og kvaliteten på fluorescens i tumorkjernen: Høyere doser av 5-ALA forsterket fluorescenskvaliteten og fluorescensomfanget til tumorkjernen sammenlignet med avgrensningen av tumorkjernen under standard, hvit belysning på monoton, ikke-fallende måte. Den høyeste dosen (20 mg/kg kroppsvekt) ble påvist å være den mest effektive.

En positiv, anslått verdi for vevsfluorescens på 84,8 % (90 % KI: 70,7 %-93,8 %) ble påvist. Denne verdien ble definert som prosentandelen pasienter med positiv tumorcelleidentifikasjon i alle biopsier hentet fra områder med svak og sterk fluorescens. Den positive, anslåtte verdien for sterk fluorescens var høyere (100,0 %; 90 % KI: 91,1 %-100,0 %) enn for svak fluorescens (83,3 %; 90 % KI: 68,1 %-93,2 %). Resultatene var basert på en fase II-studie med 33 pasienter som fikk 5-ALA HCl med en dose på 20 mg/kg kroppsvekt.

Resulterende fluorescens ble brukt som en intraoperativ markør for malignt gliomvev med formål å forbedre den kirurgiske reseksjonen av disse tumorene.

I en fase III-studie ble 349 pasienter med mistenkt malignt gliom med planlagt reseksjon av kontrastforsterket tumor, randomisert til fluorescensstøttet reseksjon etter administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl eller tradisjonell reseksjon under hvitt lys. Kontrastforsterkende tumor ble resesert hos 64 % av pasientene i forsøksgruppen sammenlignet med 38 % i kontrollgruppen ($p < 0,0001$). Ved avtale seks måneder etter tumorreseksjonen var 20,5 % av pasientene som ble behandlet med 5-ALA og 11 % av pasientene som gjennomgikk standardkirurgi, i live uten sykdomsprogresjon. Forskjellen var statistisk signifikant ved bruk av chi-kvadrat-test ($p=0,015$). Ingen signifikant økning i den generelle overlevelsesshyppigheten er observert ved denne studien, men den hadde heller ikke styrke til å påvise en slik forskjell.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle egenskaper

Dette legemidlet har god løselighet i vandige oppløsninger. Etter svelging er ikke 5-ALA fluorescerende i seg selv, men tas opp av tumorvevet (se pkt. 5.1) og metaboliseres intracellulært til fluorescerende porfyriner, hovedsakelig PPIX.

Absorpsjon

5-ALA som oral oppløsning absorberes raskt og fullstendig, og topp plasmanivåer på 5-ALA nås 0,5-2 timer etter oral administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt. Plasmanivåene går tilbake til baselineverdier 24 timer etter administrasjon av en oral dose på 20 mg/kg kroppsvekt. Effekt av matinntak er ikke undersøkt, fordi dette legemidlet hovedsakelig gis på tom mage før induksjon av anestesi.

Distribusjon og biotransformasjon

5-ALA tas hovedsakelig opp av lever, nyrer, endotelceller og hud, samt av maligne gliomer (WHO-grad III og IV) og metaboliseres til fluorescerende PPIX. Fire timer etter oral administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl nås maksimalt plasmanivå av PPIX. Plasmanivået av PPIX synker raskt over de neste 20 timene, og kan ikke påvises lenger 48 timer etter administrasjon. Ved anbefalt oral dose på 20 mg/kg kroppsvekt er fluorescensforholdet for tumor og normalt hjernevev vanligvis høyt, og gir lysende kontrast for visualisering av tumorvev under fiolettblått lys i minst 9 timer.

I tillegg til i tumorvevet ble det rapportert om svak fluorescens i plexus chorioideus. 5-ALA tas også opp og metaboliseres til PPIX av annet vev, f.eks. lever, nyrer eller hud (se pkt. 4.4). Plasmaproteinbindingen av 5-ALA er ukjent.

Eliminasjon

5-ALA elimineres raskt, med en terminal halveringstid på 1-3 timer. Omtrent 30 % av en oralt administrert dose på 20 mg/kg kroppsvekt skilles ut uendret i urinen innen 12 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Det er doseproporsjonalitet mellom AUC_{0-inf} for 5-ALA-verdier og forskjellige orale doser av dette legemidlet.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til 5-ALA hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Standardeksperimenter av sikker farmakologi ble utført under lysbeskyttelse hos mus, rotter og hunder. 5-ALA-administrasjon påvirker ikke funksjonen i mage-tarmkanalen og sentralnervesystemet. En lett økning i saluresis kan ikke utelukkes.

En enkelt administrasjon av høye doser av 5-ALA til mus eller rotter fører til uspesifikke funn av intoleranse uten makroskopiske unormaliteter eller tegn på forsinket toksisitet. Studier av toksisitet ved gjentatt dose som ble utført hos rotter og hunder, viste doseavhengige bivirkninger som påvirket galleveihistologien (ikke-reversibel innenfor en restitusjonsperiode på 14 dager), forbigående økninger i transaminaser, LDH, totalt bilirubin, totalt kolesterol, kreatinin, urea og oppkast (kun hos hunder). Tegn på systemisk toksisitet (kardiovaskulære og respiratoriske parametre) oppsto ved høyere doser hos anesteserte hunder: ved 45 mg/kg kroppsvekt intravenøst ble det registrert en lett reduksjon i perifert arterielt blodtrykk og systolisk trykk i venstre ventrikel. Fem minutter etter administrasjon var baselineverdiene nådd igjen. De observerte kardiovaskulære effekter anses å være relatert til den intravenøse administrasjonsveien.

Fototoksisiteten som ble observert etter 5-ALA-behandling *in vitro* og *in vivo* er tydelig nært forbundet med dose- og tidsavhengig induksjon av PPIX-syntesen i bestrålte celler eller vev. Destruksjon av talgkjertelceller, fokal epidermal nekrose med forbigående akutt inflammasjon og diffuse reaktive endringer i keratinocytene samt forbigående sekundært ødem og inflammasjon i dermis er observert. Hud eksponert for lys ble fullstendig restituert, bortsett fra en vedvarende reduksjon i antallet hårfollikler. Derfor anbefales generelle lysbeskyttelsestiltak for øyne og hud i minst 24 timer etter administrasjon av dette legemidlet.

Selv om pivotalstudier av reproduktiv og utviklingsmessig atferd for 5-ALA ikke er utført, kan en konkludere med at 5-ALA-indusert porfyrinsyntese kan føre til embryotoksisk aktivitet hos mus-, rotte- og kyllingembryo kun under forhold med direkte, samtidig lyseksponering. Dette legemidlet bør derfor ikke administreres til gravide. Behandling av rotter med for store enkeltdoser 5-ALA svekket fertiliteten reversibelt hos hannrottene i to uker etter dosering.

Hoveddelen av gentoksisitetsstudiene som ble utført i mørket, viste intet gentoksisk potensiale for 5-ALA. Forbindelsen fremkaller potensielt fotogentoksisitet etter påfølgende bestråling eller lyseksponering, som tydelig er relatert til induksjon av porfyrinsyntese.

Langsiktige karsinogenisitetsstudier *in vivo* er ikke utført. Når en vurderer den terapeutiske indikasjonen, er det ikke sikkert at én enkelt oral behandling med 5-ALA vil være relatert til alvorlig, potensiell karsinogen risiko.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Rekonstituert oppløsning

Den rekonstituerte oppløsningen er fysisk/kjemisk stabil i 24 timer ved 25°C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass type II med butylgummipropp med innhold av 1,5 g pulver til rekonstituering i 50 ml drikkevann.

Pakningsstørrelser: 1, 2 og 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Miksturen tilberedes ved å løse opp pulveret i ett hetteglass i 50 ml drikkevann. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar og fargeløs til lett gulaktig væske.

Gliolan er ment kun til engangsbruk og eventuelt gjenværende innhold etter første gangs bruk må avhendes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tlf.: +49 4103 8006 0

Faks: +49 4103 8006 100

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/413/001 – 003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07 september 2007

Dato for siste fornyelse: 12 september 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljerte opplysninger om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

En oppdatert RMP skal sendes inn innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Gliolan må bare brukes av nevrokirurger som har gjennomgått et opplæringskurs i samsvar med kravene oppført nedenfor:

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, i samsvar med krav fra vedkommende myndigheter i medlemsstatene, før lansering gjennomføre:

- et opplæringskurs for nevrokirurger som sikter på risikominimering og å støtte sikker og effektiv bruk av legemidlet. Kurset vil finne sted ved kvalifiserte opplæringscentre og ledes av kvalifiserte kursledere. Kurset skal bestå av tiltak som sikter på å minimalisere bivirkningene forbundet med Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi (spesielt alvorlige nevrologiske bivirkninger) gjennom tilstrekkelig opplæring om:
 - a) teorien og hovedprinsippene ved Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi og reseksjon av maligne gliomer, inkludert metoder for identifisering av elokvente steder,
 - b) instruering på stedet i bruk av fluorescensmikroskop, inkludert vanlige feil og gjenkjenning av problemer,
 - c) differensiering av fluorescensintensitet, opprettholde sikker avstand fra elokvente områder osv.
 - d) øvelse i Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi (inkludert deltakelse i minst ett tilfelle av bruk av Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi i operasjonsstue med instruksjoner på stedet i bruk av mikroskop eller demonstrasjon av fluorescensstøttet reseksjon per video),
 - e) gjeldende oppfatning av fordelene og risikoene ved cytoreduktiv kirurgi ved behandling av pasienter med maligne gliomer,
 - f) det teoretiske grunnlaget for porfyrinakkumulering for maligne gliomer,
 - g) de tekniske prinsippene ved fluorescensstøttet reseksjon ved bruk av Gliolan,
 - h) hvordan en identifiserer egnede kandidater for fluorescensstøttet reseksjon ved bruk av Gliolan,
 - i) bruk av Gliolan med riktig dose og timing, og forståelse av betydningen av samtidige kortikosteroider,
 - j) hvordan en identifiserer pasienter med risiko for nevrologiske mangler under fluorescensstøttede reseksjoner med Gliolan med spesielt fokus på afasi og andre kritiske fokale svekkelser,
 - k) teknikker for intraoperativ risikoreduksjon (mikrokirurgisk teknikk, nevrofysiologisk overvåking, valg av tilnæringsmetode) og hvordan disse iverksettes,
 - l) identifisering av fluorescens for reseksjon ved å bruke operasjonsmikroskop i praktiske omgivelser i operasjonsstuen,
 - m) fordeler og risiko ved fluorescensstøttede reseksjoner ved bruk av Gliolan.

Minstekrav for en kvalifisert instruktør er:

- sertifisering som nevrokirurg i samsvar med lokale, nasjonale krav,
- tidligere vellykket gjennomført deltakelse i opplæringskurs eller tilsvarende kurs under fase III-forsøket,
- erfaringer fra bruk av Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi i minst 20 tilfeller.

Minstekrav for et kvalifisert opplæringscenter er:

- mikroskop modifisert for fluorescensstøttet reseksjon,
- tilstrekkelig kasustilgang (minst 10 pasienter per år) med maligne gliomer (WHO-grad III og IV),
- nevrofysiologiske overvåkingsteknikker for kirurgi i elokvente hjerneområder.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

Etikett på ytre emballasje

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning
5-aminolevulinsyre-hydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre, tilsvarende 1,5 g 5-aminolevulinsyre-hydroklorid (5-ALA HCl).

1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 23,4 mg 5-aminolevulinsyre, tilsvarende 30 mg 5-aminolevulinsyre-hydroklorid (5-ALA HCl).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, oppløsning

1 hetteglass

2 hetteglass

10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk etter rekonstitusjon.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Holdbarhet for rekonstituert oppløsning: 24 timer ved 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Hetteglass til engangsbruk – kast eventuelt gjenværende innhold etter første gangs bruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning
5-aminolevulinsyre-hydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre, tilsvarende 1,5 g 5-aminolevulinsyre-hydroklorid (5-ALA HCl).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk etter rekonstitusjon.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Hetteglass til engangsbruk – kast eventuelt gjenværende innhold etter første gangs bruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning 5-aminolevulinsyre-hydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gliolan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Gliolan
3. Hvordan du bruker Gliolan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gliolan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gliolan er og hva det brukes mot

Gliolan brukes til visualisering av visse hjernesvulster (kalt maligne gliomer) under kirurgisk fjerning av svulster.

Gliolan inneholder et stoff som kalles aminolevulinsyre (5-ALA). 5-ALA oppsamles først og fremst i svulstceller, og der omdannes det til et annet, lignende stoff. Hvis svulsten eksponeres for blått lys, avgir dette nye stoffet et rødfiolett lys som gjør det lettere å se hva som er normalt vev, og hva som er svulstvev. Dette hjelper kirurgen å fjerne svulsten, uten å fjerne det friske vevet.

2. Hva du må vite før du bruker Gliolan

Bruk ikke Gliolan

- dersom du er allergisk overfor 5-ALA eller porfyriner.
- ved kjente eller mistenkte akutte eller kroniske typer av porfyri (dvs. arvelige eller ervervede lidelser forbundet med visse enzymer i dannelsen av rødt blodpigment).
- ved kjent eller mistenkt graviditet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Gliolan.

- I 24 timer etter administrering av dette legemidlet **bør en beskytte øyne og hud mot sterkt lys** (f.eks. direkte sollys eller kraftig, direkte innendørsbelysning).
- Informer legen din hvis du har **hjertesykdom** eller tidligere har hatt hjerteproblemer. I slike tilfeller må dette legemidlet brukes med forsiktighet, fordi det kan redusere blodtrykket ditt.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Derfor bør dette legemidlet brukes med forsiktighet til slike pasienter.

Eldre pasienter

Det foreligger ingen spesielle instruksjoner for bruk hos eldre pasienter med normal organfunksjon.

Barn og ungdom (< 18 år)

Det er ingen erfaring med Gliolan hos barn og ungdom. Derfor anbefales ikke dette legemidlet til denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Gliolan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, særlig legemidler som kan ha forårsaket hudproblemer når huden har vært utsatt for sterkt lys (f.eks. enkelte typer legemidler som kalles antibiotika). Dette gjelder også reseptfrie legemidler (f.eks. hypericin- eller johannesurtekstrakter). Det er rapportert om ett tilfelle med kraftig solbrenthet som varte i 5 dager hos en pasient etter samtidig bruk av dette legemiddelet og et hypericinekstrakt. Du bør ikke bruke noen slike preparater i de første 2 ukene etter at du har tatt Gliolan.

I 24 timer etter bruk av Gliolan må en unngå andre legemidler som kan skade leveren.

Inntak av Gliolan sammen med mat og drikke

Dette legemiddelet brukes vanligvis bare én gang, nemlig 2-4 timer før anestesi ved kirurgi for visse typer hjernesvulster, som kalles maligne gliomer. Du må ikke spise eller drikke i minst 6 timer før anestesen startes.

Graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke kjent om Gliolan kan skade fosteret. Ikke bruk dette legemidlet hvis du er gravid.

Amming

Det er ikke kjent om dette legemidlet utskilles i morsmelk. Ammende mødre bør ikke amme i 24 timer etter behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Gliolan

Dette legemidlet er et pulver, som må løses opp i drikkevann før bruk. Dette gjøres alltid av en farmasøyt eller sykepleier. Du skal ikke gjøre det selv. Vanlig dose er 20 mg 5-ALAHCl per kilo kroppsvekt. Farmasøyt eller sykepleier beregner den nøyaktige dosen du trenger. Du må drikke den tilberedte oppløsningen 2-4 timer før anestesi.

Hvis anestesi/kirurgi forsinkes med noen timer, må det ikke gis flere doser av dette legemidlet. Hvis inngrepet forsinkes én eller flere dager, kan en ny dose av dette legemidlet tas 2-4 timer før anestesi.

Dersom du tar for mye av Gliolan

Hvis du har tatt mer Gliolan enn du skal, avgjør legen hvilke tiltak som skal treffes for å unngå problemer, blant annet tilstrekkelig beskyttelse mot sterke lyskilder (f.eks. direkte sollys).

Dersom du har glemt å ta Gliolan

Dette legemidlet gis på dagen for inngrepet, 2-4 timer før anestesimiddelet gis. Hvis du har glemt å ta dette legemidlet i løpet av denne perioden, bør det ikke tas like før anestesen starter. I slike tilfeller må anestesi og kirurgi utsettes i minst 2 timer, om mulig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene omfatter lette forandringer i blodcelletall (røde og hvite blodceller, blodplater), nevrologiske lidelser (lidelser som påvirker nervesystemet som hemiparese [delvis paralyse av den ene siden av kroppen]) og tromboemboli (blodpropper som kan tilstoppe blodårer). Andre hyppig observerte bivirkninger er oppkast, kvalme og lett økning av nivåene av noen enzymer (transaminaser, γ -GT, amylase) eller bilirubin (et pigment i galle som produseres i leveren ved nedbrytning av røde blodpigmenter) i blodet, Gi beskjed til legen med en gang hvis du opplever noen plager.

Bivirkningene deles inn i følgende to kategorier:

- Umiddelbare bivirkninger etter å ha tatt Gliolan og før anestesi
- Kombinerte bivirkninger av Gliolan, anestesi og fjerning av svulst (tumorreseksjon).

Etter inntak av legemidlet og før anestesistart kan disse bivirkningene oppstå:

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 1 00 mennesker):

Kvalme (følelse av å være uvel), nedsatt blodtrykk, hudreaksjoner (f.eks. utslett, solbrenthetslignende reaksjoner).

I kombinasjon med anestesi og fjerning av svulst kan disse bivirkningene oppstå:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 mennesker):

Milde endringer i antallet blodlegemer (røde og hvite blodlegemer, blodplater), og svak økning av noen enzymer (transaminaser, γ -GT, amylase) eller bilirubin (et gallepigment som produseres i leveren når røde blodlegemer brytes ned) i blodet. Disse endringene når en topp mellom 7 og 14 dager etter inngrepet. Endringene går fullstendig tilbake i løpet av få uker. Vanligvis vil du ikke oppleve symptomer når disse endringene oppstår.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 mennesker):

Kvalme (følelse av å være uvel), oppkast, nevrologiske lidelser (lidelser som påvirker nervesystemet, som hemiparese (delvis lammelse i den ene siden av kroppen), afasi (totalt eller delvis tap av evnen til å bruke eller forstå språk), kramper (anfall) og hemianopsi (blindhet på halve synsfeltet på det ene eller begge øynene)) og tromboemboli (blodpropp som kan tette igjen blodkar).

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 100 mennesker):

Redusert blodtrykk, hjerneødem (hevelse i hjernen).

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 000 mennesker) eller ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data):

Hypestesi (nedsatt berøringsfølsomhet) og diaré (løs eller vannaktig avføring).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gliolan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste

dagen i den måneden.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den rekonstituerte oppløsningen er fysisk og kjemisk stabil i 34 timer ved 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gliolan

Virkestoffet er 5-aminolevulinsyre-hydroklorid (5-ALA HCl). Ett hetteglass inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre (5-ALA), svarende til 1,5 g (5-ALA HCl).

1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 23,4 mg 5-ALA, svarende til 30 mg (5-ALA HCl).

Hvordan Gliolan ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er et pulver til mikstur, oppløsning. Pulveret er en hvit til off-white masse. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar og fargeløs til lett gulaktig væske.

Gliolan leveres i hetteglass og er tilgjengelig i pakninger på 1, 2 og 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tlf.: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

Tilvirker

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG

**VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV
LEGEMIDLET SOM SKAL IMPLEMENTERES AV MEDLEMSLANDENE**

VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET, SOM SKAL IMPLEMENTERES AV MEDLEMSLANDENE

Medlemslandene må sikre at alle vilkår og restriksjoner vedrørende sikkerhet og effekt av legemidlet beskrevet under, er implementert:

Gliolan må bare brukes av nevrokirurger som har gjennomgått et opplæringskurs i samsvar med kravene oppført nedenfor:

Medlemslandene skal bli enige med innehaveren av markedsføringstillatelsen om tiltak for iverksetting av følgende før markedsføring:

- et opplæringskurs for nevrokirurger som sikter på risikominimering og å støtte sikker og effektiv bruk av legemidlet. Kurset vil finne sted ved kvalifiserte opplæringscentre og ledes av kvalifiserte kursledere. Kurset skal bestå av tiltak som sikter på å minimalisere bivirkningene forbundet med Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi (spesielt alvorlige nevrologiske bivirkninger) gjennom tilstrekkelig opplæring om:
 - a) teorien og hovedprinsippene ved Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi og reseksjon av maligne gliomer, inkludert metoder for identifisering av elokvente steder,
 - b) instruering på stedet i bruk av fluorescensmikroskop, inkludert vanlige feil og gjenkjenning av problemer,
 - c) differensiering av fluorescensintensitet, opprettholde sikker avstand fra elokvente områder.
 - d) øvelse i Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi (inkludert deltakelse i minst ett tilfelle av bruk av Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi i operasjonsstue med instruksjoner på stedet i bruk av mikroskop eller demonstrasjon av fluorescensstøttet reseksjon per video),
 - e) gjeldende oppfatning av fordelene og risikoene ved cytoreduktiv kirurgi ved behandling av pasienter med maligne gliomer,
 - f) det teoretiske grunnlaget for porfyrinakkumulering for maligne gliomer,
 - g) de tekniske prinsippene ved fluorescensstøttet reseksjon ved bruk av Gliolan,
 - h) hvordan en identifiserer egnede kandidater for fluorescensstøttet reseksjon ved bruk av Gliolan,
 - i) bruk av Gliolan med riktig dose og timing, og forståelse av betydningen av samtidige kortikosteroider,
 - j) hvordan en identifiserer pasienter med risiko for nevrologiske mangler under fluorescensstøttede reseksjoner med Gliolan med spesielt fokus på afasi og andre kritiske fokale svekkelser,
 - k) teknikker for intraoperativ risikoreduksjon (mikrokirurgisk teknikk, nevrofysiologisk overvåking, valg av tilnæringsmetode) og hvordan disse iverksettes,
 - l) identifisering av fluorescens for reseksjon ved å bruke operasjonsmikroskop i praktiske omgivelser i operasjonsstuen,
 - m) fordeler og risiko ved fluorescensstøttede reseksjoner ved bruk av Gliolan.

Minstekrav for en kvalifisert instruktør er:

- sertifisering som nevrokirurg i samsvar med lokale, nasjonale krav,
- tidligere vellykket gjennomført deltakelse i opplæringskurs eller tilsvarende kurs under fase III-forsøket,
- erfaringer fra bruk av Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi i minst 20 tilfeller.

Minstekrav for et kvalifisert opplæringscenter er:

- mikroskop modifisert for fluorescensstøttet reseksjon,
- tilstrekkelig kasustilgang (minst 10 pasienter per år) med maligne gliomer (WHO-grad III og IV),
- nevrofysiologiske overvåkingsteknikker for kirurgi i elokvente hjerneområder.