

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gliolan 30 mg/ml, pulver till oral lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 1,17 g 5-aminolevulinsyra (5-ALA), motsvarande 1,5 g 5-aminolevulinsyrahydroklorid (5-ALA HCl).

En ml beredd lösning innehåller 23,4 mg 5-ALA, motsvarande 30 mg 5-ALA HCl.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral lösning.

Pulvret är en vit till benvit kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gliolan är indicerat för visualisering av malign vävnad under operation för malignt gliom (WHO-grad III och IV) hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast användas av erfarna neurokirurger förtrogna med operation av maligna gliom och fördjupad kunskap inom funktionell hjärnanatomi, vilka har fullföljt en utbildning i fluorescensstyrd kirurgi.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 20 mg 5-ALA HCl per kilogram kroppsvikt.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga prövningar har genomförts på patienter med kliniskt relevant nedsatt lever- eller njurfunktion. Därför ska detta läkemedel användas med försiktighet hos sådana patienter.

Äldre patienter

Det finns inga speciella anvisningar för användning hos äldre patienter med normal organfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Gliolan för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Lösningen ska administreras oralt tre timmar (intervall: 2-4 timmar) före anestesi. Användning av 5-ALA under andra förhållanden än de som förekommit i kliniska prövningar medför en ej fastställd risk.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot porfyriener.
- Akuta eller kroniska typer av porfyri.
- Graviditet (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

5-ALA-inducerad fluorescens i hjärnvävnad ger ingen information om vävnadens bakomliggande neurologiska funktion. Därför ska fördelarna med resektion av fluorescerande vävnad noga vägas mot risken för neurologiska bortfallssymptom.

Särskild försiktighet måste iaktas hos patienter med en tumör i omedelbar närhet av en viktig neurologisk funktion och befintliga fokala bortfallssymptom (t.ex. afasi, synstörningar och pares) som inte förbättras med kortikosteroidbehandling. Fluorescensstyrd resektion hos dessa patienter har visat sig innebära högre risk för kritiska neurologiska bortfall. Ett säkert avstånd till elokventa kortikala områden och subkortikala strukturer på minst 1 cm bör upprätthållas oberoende av graden av fluorescens.

Hos alla patienter med en tumör i närheten av en viktig neurologisk funktion, bör antingen pre- eller intraoperativa åtgärder vidtagas för att lokalisera funktionen i förhållande till tumören för att kunna upprätthålla säkerhetsavstånd.

Efter administrering av detta läkemedel ska exponering av ögon och hud för starka ljuskällor (t.ex. operationsbelysning, direkt solljus eller starkt fokuserat inomhusljus) undvikas i 24 timmar. Samtidig administrering av andra potentiellt fototoxiska substanser (t.ex. tetracykliner, sulfonamider, fluorokinoloner, hypericinextrakt) bör undvikas (se även avsnitt 5.3).

Inom 24 timmar efter administrering, bör andra potentiellt hepatotoxiska läkemedel undvikas.

Hos patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom bör detta läkemedel användas med försiktighet, eftersom litteraturrapporter har visat sänkt systoliskt och diastoliskt tryck, systoliskt och diastoliskt lungartärstryck liksom pulmonellt kärlmotstånd.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienterna skall ej exponeras för några fotosensibiliserande medel under upp till 2 veckor efter administrering av Gliolan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av 5-ALA i gravida kvinnor. Begränsade djurstudier tyder på embryotoxisk aktivitet hos 5-ALA plus ljusexponering (se avsnitt 5.3). Gliolan skall därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om 5-ALA eller dess metabolit protoporfyrin IX (PPIX) utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av 5-ALA eller PPIX i mjölk har inte studerats hos djur. Amning bör avbrytas under 24 timmar efter behandling med detta läkemedel.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga för effekten av 5-ALA på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant, behandlingen i sig har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar observerade efter användning av detta läkemedel för fluorescensstyrd gliomresektion är uppdelade i följande två kategorier:

- omedelbara reaktioner som uppstår efter oral administrering av läkemedlet och före anestesi (=specifika biverkningar av aktiv substans)
- kombinerade effekter av 5-ALA, anestesi och tumörresektion (=procedurspecifika biverkningar)

De allvarligaste biverkningarna omfattar anemi, trombocytopeni, leukocytos, neurologiska störningar och tromboembolism. Andra ofta observerade biverkningar är kräkningar, illamående och förhöjt blodbilirubin, alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, gammaglutamyltransferas och blodamylas.

Tabellformig sammanfattning av biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Substansspecifika biverkningar:

Hjärtat	<u>Mindre vanliga:</u> hypotoni
Magtarmkanalen	<u>Mindre vanliga:</u> illamående
Hud och subkutan vävnad	<u>Mindre vanliga:</u> ljuskänslighetsreaktion, fotodermatos

Procedurrelaterade biverkningar

Omfattningen och frekvensen av procedurrelaterade neurologiska biverkningar beror på lokaliseringen av hjärntumören och graden av resektion av den tumörvävnad som finns i elokventa hjärnområden (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga:</u> anemi, trombocytopeni, leukocytos
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga:</u> neurologiska störningar (t.ex. hemipares, afasi, krampanfall, hemianopsi) <u>Mindre vanliga:</u> hjärnödem <u>Mycket sällsynta:</u> hypestesi
Hjärtat	<u>Mindre vanliga:</u> hypotoni
Blodkärl	<u>Vanliga:</u> tromboembolism
Magtarmkanalen	<u>Vanliga:</u> kräkningar, illamående <u>Mycket sällsynta:</u> diarré
Lever och gallvägar	<u>Mycket vanliga:</u> förhöjt blodbilirubin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt blodamylas

Beskrivning av utvalda biverkningar

I en prövning med en enda behandlingsarm inkluderande 21 friska frivilliga manliga försökspersoner, kunde erytem i huden provoceras genom direkt exponering för UVA-ljus upp till 24 timmar efter oral administrering av 5-ALA HCl 20 mg/kg kroppsvikt. En biverkning i form av lindrigt illamående rapporterades hos 1 av 21 frivilliga försökspersoner.

I en annan singelcenterprövning fick 21 patienter med malignt gliom 5-ALA HCl 0,2, 2 eller 20 mg/kg kroppsvikt följt av fluorescensstyrd tumörresektion. Den enda biverkning som rapporterades i denna prövning var ett fall av lindrig solbränna, som uppstod hos en patient som behandlades med den högsta dosen.

I en prövning med en enda behandlingsarm inkluderande 36 patienter med malignt gliom rapporterades läkemedelsbiverkningar hos 4 patienter (lindrig diarré hos en patient, måttlig hypestesi hos en annan patient, måttliga frossbrytningar hos en annan patient och arteriell hypotoni 30 minuter efter administrering av 5-ALA hos en annan patient). Alla patienter fick läkemedlet i en dos om 20 mg/kg kroppsvikt och genomgick fluorescensstyrd resektion. Uppföljningstiden var 28 dagar.

I en komparativ, oblindad fas III-prövning (MC-ALS.3/GLI) fick 201 patienter med maligna gliom 5-ALA HCl i en dos om 20 mg/kg kroppsvikt och 176 av dessa patienter genomgick fluorescensstyrd resektion med efterföljande strålbehandling. 173 patienter genomgick standardresektion utan administrering av läkemedlet och fick därefter strålbehandling. Uppföljningstiden omfattade minst 180 dagar efter administrering. Biverkningar som bedömdes vara åtminstone möjligen relaterade till behandlingen rapporterades hos 2/201 (1,0 %) patienter: lindriga kräkningar 48 timmar efter operation och lindrig ljuskänslighet 48 timmar efter prövningsoperation. En annan patient fick oavsiktligt en överdos av läkemedlet (3 000 mg istället för 1 580 mg). Den andningsinsufficiens som rapporterades hos denna patient, behandlades med anpassad ventilering och försvann helt. En mer uttalad övergående förhöjning av leverenzymerna utan kliniska symtom observerades hos patienter som behandlades med 5-ALA. Maximala värden förekom mellan 7 och 14 dagar efter administrering. Förhöjda nivåer av amylas, totalt bilirubin och leukocyter, men minskade nivåer av trombocyter och erythrocyter observerades, men skillnaderna mellan behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikanta.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I en klinisk prövning fick en 63-årig patient med känd kardiovaskulär sjukdom av misstag en överdos av 5-ALA HCl (3 000 mg istället för 1 580 mg). Under operation utvecklade han andningsinsufficiens, som behandlades med anpassad ventilering. Efter operation visade patienten även ansiktserytem. Det konstaterades att patienten hade exponerats för mer ljus än vad som var tillåtet i prövningen. Andningsinsufficiens och erytem försvann helt.

Vid överdosering skall vid behov stödjande åtgärder vidtas, inklusive tillräckligt skydd mot starka ljuskällor (t.ex. direkt solljus).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, sensibiliserande ämnen för fotodynamisk behandling, ATC-kod: L01XD04

Verkningsmekanism

5-ALA är en naturlig biokemisk prekursor till hem, som metaboliseras i en serie enzymatiska reaktioner till fluorescerande porfyriner, särskilt PPIX. 5-ALA-syntesen regleras av en intracellulär pool av fritt hem via en negativ feedbackmekanism. Genom administrering av ett överskott av exogent 5-ALA undviks den negativa feedbackregleringen, och det sker en ackumulering av PPIX i målvävnaden. I närvaro av synligt ljus kan fluorescens från PPIX (fotodynamisk effekt) i vissa målvävnader användas för fotodynamisk diagnos.

Farmakodynamisk effekt

Systemisk administrering av 5-ALA resulterar i en överbelastning av den cellulära porfyrinmetabolismen och ackumulering av PPIX i olika epitel- och cancervävnader. Malign gliomvävnad (WHO-grad III och IV, t.ex. glioblastoma multiforme, gliosarkom eller anaplastiskt astrocytom) har också visat sig syntetisera och ackumulera porfyriner som svar på administrering av 5-ALA. Koncentrationen av PPIX är signifikant lägre i vit hjärnsubstans än i hjärnbark och tumör. Vävnad som omger tumören och normal hjärnvävnad kan också påverkas. 5-ALA-inducerad PPIX-bildning är emellertid signifikant högre i malign vävnad än i normal hjärnvävnad.

I lågradiga tumörer (WHO-grad I och II, t.ex. medulloblastom, oligodendrogliom) kunde däremot ingen fluorescens observeras efter applicering av den aktiva substansen. Hjärnmetastaser visade inkonsekvent eller ingen fluorescens.

Fenomenet med PPIX-ackumulering i maligna gliom av WHO-grad III och IV kan förklaras med högre 5-ALA-upptag i tumörvävnad eller ett förändrat mönster för uttryck eller aktivitet hos de enzymer (t.ex. ferrokelatas) som är involverade i biosyntesen av hemoglobin i tumörceller. Förklaringar när det gäller högre 5-ALA-upptag omfattar bruten blodhjärnbarriär, ökad neovaskularisering och överuttryck av membrantransportörer i gliomvävnad.

Vid excitation med blått ljus ($\lambda=400-410$ nm) blir PPIX kraftigt fluorescerande (maximum vid $\lambda=635$ nm) och kan efter lämpliga modifieringar visualiseras av ett neurokirurgiskt standardmikroskop.

Emission av fluorescens kan klassificeras som intensiv (fast) röd fluorescens (motsvarar vital, solid tumörvävnad) och svag, rosa fluorescens (motsvarar infiltrerande tumörceller), medan normal hjärnvävnad, som saknar förhöjda PPIX-nivåer, reflekterar blåviolett ljus och ser blå ut.

Klinisk effekt och säkerhet

I en fas I/II-prövning omfattande 21 patienter, upptäcktes ett dos-effekt-förhållande mellan dosnivåerna och fluorescensens omfattning och kvalitet i tumörkärnan: högre doser av 5-ALA förbättrade fluorescenskvaliteten och fluorescensutbredningen i tumörkärnan jämfört med tumörkärnans avgränsning under vit standardbelysning på ett monotont, ej avtagande sätt. Den högsta dosen (20 mg/kg kroppsvikt) fastställdes vara mest effektiv.

Man fann ett positivt prediktivt värde för vävnadsfluorescens som var 84,8 % (90 % KI: 70,7-93,8 %). Detta värde definierades som procentandel patienter med positiv identifiering av tumörceller i alla biopsier som togs från områden med svag och stark fluorescens. Det positiva prediktiva värdet för stark fluorescens var högre (100,0 %, 90 % KI: 91,1-100,0 %) än för svag fluorescens (83,3 %; 90 % KI: 68,1-93,2 %). Resultaten baserades på en fas II-prövning omfattande 33 patienter som fick 5-ALA HCl i en dos på 20 mg/kg kroppsvikt.

Den resulterande fluorescensen användes som en intraoperativ markör för malign gliomvävnad i syfte att förbättra den kirurgiska resektionen av dessa tumörer.

I en fas III-prövning med 349 patienter med misstänkt malignt gliom tillgänglig för fullständig resektion av kontrasthöjande tumör randomiserades till fluorescensstyrd resektion efter administrering av 5-ALA HCl 20 mg/kg kroppsvikt eller konventionell resektion under vitt ljus. Kontrasthöjande tumör resekerades hos 64 % av patienterna i experimentgruppen jämfört med 38 % i kontrollgruppen ($p < 0,0001$).

Vid besöket sex månader efter tumörresektion levde 20,5 % av de 5-ALA-behandlade-patienter och 11 % av de patienter som genomgick standardoperation, utan progression. Skillnaden var statistiskt signifikant med chi-två-testet ($p = 0,015$).

Ingen signifikant ökning av total överlevnad observerades i prövningen, men den hade inte styrka att upptäcka en sådan skillnad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna karakteristika

Detta läkemedel visar god löslighet i vattenlösningar. Efter intag är 5-ALA inte fluorescerande i sig självt, utan tas upp av tumörvävnad (se avsnitt 5.1) och metaboliseras intracellulärt till fluorescerande porfyriner, främst PPIX.

Absorption

5-ALA som drickslösning absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmanivåer av 5-ALA uppnås 0,5–2 timmar efter oral administrering av 20 mg/kg kroppsvikt. Plasmanivåerna återgår till utgångsvärden 24 timmar efter administrering av en oral dos på 20 mg/kg kroppsvikt. Inverkan av föda har inte undersökts, eftersom läkemedlet vanligtvis ges på tom mage före induktion av anestesi.

Distribution och metabolism

5-ALA tas företrädesvis upp av lever, njurar, endotel och hud, liksom av maligna gliom (WHO-grad III och IV) och metaboliseras till fluorescerande PPIX. Fyra timmar efter oral administrering av 5-ALA HCl 20 mg/kg kroppsvikt, uppnås maximal plasmanivå av PPIX. Plasmanivåerna av PPIX avtar snabbt under de följande 20 timmarna och går inte längre att detektera 48 timmar efter administrering. Vid den rekommenderade orala dosen 20 mg/kg kroppsvikt är kvoterna mellan fluorescens i tumör och normal hjärnvävnad vanligen höga och ger tydlig kontrast för visualisering av tumörvävnad under blåviolett ljus i minst 9 timmar.

Förutom i tumörvävnad rapporterades svag fluorescens i plexus choroideus. 5-ALA tas även upp och metaboliseras till PPIX i andra vävnader, t.ex. lever, njurar eller hud (se avsnitt 4.4).

Plasmaproteinbindningen av 5-ALA är inte känd.

Eliminering

5-ALA elimineras snabbt och har en terminal halveringstid på 1-3 timmar. Ungefär 30 % av en oralt administrerad dos om 20 mg/kg kroppsvikt utsöndras oförändrad i urinen inom 12 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns en dosproportionalitet mellan AUC_{0-inf} för 5-ALA-värden och olika orala doser av detta läkemedel.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken för 5-ALA hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi utfördes under ljusskydd på mus, råtta och hund. Administrering av 5-ALA påverkar inte funktionen hos mag-tarmkanalen eller centrala nervsystemet. En obetydligt ökad salures kan inte uteslutas.

Engångsadministrering av höga doser av 5-ALA till mus eller råtta leder till ospecifika fynd av intolerans utan makroskopiska abnormaliteter eller tecken på fördröjd toxicitet. Studier på toxicitet vid upprepad dos utförda på råtta och hund visar dosberoende effekter relaterade till förändringar i gallvägarnas histologi (irreversibla under en 14 dagars återhämtningsperiod), övergående förhöjning av transaminaser, LDH, totalbilirubin, totalkolesterol, kreatinin, urea och kräkningar (endast hos hund). Tecken på systemisk toxicitet (kardiovaskulära och respiratoriska parametrar) förekom vid högre doser hos sövd hund: vid 45 mg/kg kroppsvikt intravenöst, registrerades en liten förhöjning i perifert arteriellt blodtryck och systoliskt vänsterkammertryck. Fem minuter efter administrering hade värdena återgått till de ursprungliga. De kardiovaskulära effekter som kan ses, anses ha samband med den intravenösa administreringsvägen.

Den fototoxicitet som observerats efter behandling med 5-ALA *in vitro* och *in vivo* har tydligen nära samband med dos- och tidsberoende induktion av PPIX-syntes i de belysta cellerna eller vävnaderna. Destruktion av talgkörtelceller, fokal epidermal nekros med övergående akut inflammation och diffusa reaktiva förändringar av keratinocyter liksom övergående sekundärt ödem och inflammation i dermis har observerats. Ljusexponerad hud återhämtar sig helt förutom en kvarstående minskning av antalet hårfolliklar. Därför rekommenderas allmänna ljusskyddande åtgärder för ögon och hud i minst 24 timmar efter administrering av detta läkemedel.

Även om det inte har genomförts några pivotala studier på effekt av 5-ALA på reproduktion och utveckling, kan man anta att 5-ALA-inducerad porfyrinsyntes kan leda till embryotoxisk aktivitet hos mus-, rått- och kycklingembryon endast under förhållanden med direkt samtidig ljusexponering. Detta läkemedel skall därför inte ges till gravida kvinnor. Behandling av råtta med mycket höga engångsdoser av 5-ALA gav reversibelt försämrad fertilitet hos hanar under två veckor efter dosering.

Majoriteten av de genotoxiska studier som genomfördes under ljusskydd visade ingen genotoxisk potential hos 5-ALA. Substansen inducerar eventuellt fotogenotoxicitet vid efterföljande belysning eller ljusexponering, vilket tydligen har samband med induktionen av porfyrinsyntes. Inga långtidsstudier på karcinogenicitet *in vivo* har gjorts. Med tanke på den terapeutiska indikationen, kan dock en oral engångsbehandling med 5-ALA förmodas inte relaterad till någon allvarlig, potentiellt karcinogen risk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Beredd lösning

Den beredda lösningen är fysikaliskt-kemiskt stabil i 24 timmar vid 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös injektionsflaska av typ II-glas med butylgummipropp innehållande 1,5 g pulver för beredning i 50 ml dricksvatten.

Förpackningsstorlekar: 1, 2 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den orala lösningen bereds genom att lösa upp pulvermängden i en injektionsflaska i 50 ml dricksvatten. Den beredda lösningen är en klar och färglös till svagt gulaktig vätska.

Gliolan är endast avsett för engångsbruk och allt kvarvarande innehåll efter den första användningen måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/413/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 september 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 12 september 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Gliolan skall endast användas av neurokirurger som har genomgått utbildning i enlighet med de standarder som specificeras nedan:

Innehavaren av godkännande för försäljning skall i enighet med behöriga myndigheter i Medlemsstaterna implementera, före försäljningsstart:

- En utbildning för neurokirurger som är inriktad på riskminimering och på att understödja säker och effektiv användning av läkemedlet. Utbildningen skall äga rum vid kvalificerade utbildningscentra och använda kvalificerade lärare. Utbildningen skall bestå av åtgärder inriktade på minimering av biverkningar som associeras med Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi (i synnerhet allvarliga neurologiska biverkningar) genom adekvat utbildning i:
 - a) Teori och kärnprinciper bakom Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi och resektion av malignt gliom, inklusive metoder för att identifiera elokventa områden;
 - b) Praktiska instruktioner i användandet av fluorescens-mikroskopet, inklusive fallgruppar och problemigenkänning;
 - c) Differentiering av fluorescensintensitet, bibehållande av säkerhetsavstånd från elokventa områden, etc.;
 - d) Genomförande av Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi (inklusive deltagande i minst ett fall där Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi används i operationssalen med praktiska instruktioner i användning av mikroskopet eller demonstration av fluorescensstyrd resektion på video);
 - e) Aktuell kunskap om fördelar och risker med cytoreduktiv kirurgi i hantering av patienter med malignt gliom;
 - f) Den teoretiska grunden bakom porfyrinackumulering i maligna gliom;
 - g) De tekniska principerna bakom fluorescensstyrda resektioner med Gliolan;
 - h) Hur man identifierar lämpliga kandidater för fluorescensstyrda resektioner med Gliolan;
 - i) Hur man använder Gliolan med korrekt dos- och tidsregim, och förståelse för betydelsen av samtidigt givna kortikosteroider;
 - j) Hur man identifierar patienter i riskzonen för neurologiska skador vid fluorescensstyrda resektioner med Gliolan, med särskild fokus på afasi och andra kritiska fokala bortfallssymptom;
 - k) Tekniker för intraoperativ riskreduktion (mikrokirurgiska tekniker, neurofysiologisk monitorering, val av angreppsmetod) och hur man skall implementera dem;
 - l) Hur man identifierar fluorescens för resektion genom användande av operationsmikroskopet i praktiken i operationssalen;
 - m) Fördelar och risker med fluorescensstyrda resektioner med Gliolan.

Minimikraven på en kvalificerad lärare är:

- Legitimation som neurokirurg i enlighet med lokala, nationella krav;
- Tidigare lyckat deltagande i en utbildning, eller motsvarande utbildning under fas III-prövningen;
- Erfarenhet av Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi i minst 20 fall.

Minimikraven på en kvalificerad utbildningsanstalt är:

- Ett mikroskop anpassat för fluorescensstyrd resektion;
- Tillräcklig fallbeläggning (minst 10 fall per år) av maligna gliom (WHO-grad III och IV);
- Neurofysiologiska monitoreringstekniker för kirurgi i elokventa regioner av hjärnan.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gliolan 30 mg/ml, pulver till oral lösning.
5-aminolevulinsyrahydroklorid.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 1,17 g 5-aminolevulinsyra, motsvarande 1,5 g 5-aminolevulinsyrahydroklorid (5-ALA HCl).

En ml rekonstituerad lösning innehåller 23,4 mg 5-aminolevulinsyra, motsvarande 30 mg 5-aminolevulinsyrahydroklorid (5-ALA HCl).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till oral lösning.

1 injektionsflaska.

2 injektionsflaskor.

10 injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning efter rekonstitution.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Hållbarhet för den beredda lösningen: 24 timmar vid 25 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Injektionsflaska för engångsbruk – kassera allt kvarvarande innehåll efter första användning.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Gliolan 30 mg/ml, pulver till oral lösning.
5-aminolevulinsyrahydroklorid.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 1,17 g 5-aminolevulinsyra, motsvarande 1,5 g 5-aminolevulinsyrahydroklorid (5-ALA HCl).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till oral lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Injektionsflaska för engångsbruk – kassera allt kvarvarande innehåll efter första användning.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

medac GmbH

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Gliolan 30 mg/ml, pulver till oral lösning 5-aminolevulinsyrahydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Gliolan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Gliolan
3. Hur du tar Gliolan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gliolan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gliolan är och vad det används för

Gliolan används för att visualisera vissa hjärntumörer (som kallas malignt gliom) under en hjärnoperation.

Gliolan innehåller ett ämne, som kallas aminolevulinsyra (5-ALA). 5-ALA ackumuleras främst i tumörceller där det omvandlas till ett annat liknande ämne. Om tumören därefter belyses med blått ljus, sänder denna nya substans ut ett rödviolett ljus, som gör det lättare att se vad som är normal vävnad och vad som är tumörvävnad. Detta gör det lättare för kirurgen att avlägsna tumören samtidigt som normal, frisk vävnad skonas.

2. Vad du behöver veta innan du tar Gliolan

Ta inte Gliolan

- om du är allergisk mot 5-ALA eller porfyri
- om du har kända eller misstänkta akuta eller kroniska typer av porfyri (dvs. ärftliga eller förvärvade störningar av vissa enzymer i syntesen av rött blodpigment).
- vid känd eller misstänkt graviditet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Gliolan.

- I 24 timmar efter att du har fått detta läkemedel **ska du skydda dina ögon och din hud mot starkt ljus** (till exempel direkt solljus eller starkt, fokuserat inomhusljus).
- Om du har en hjärtsjukdom eller tidigare har haft en **hjärtsjukdom**, skall du tala om det för din läkare. I så fall ska detta läkemedel användas med försiktighet, eftersom ditt blodtryck kan sjunka.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga prövningar har genomförts på patienter med dålig lever- eller njurfunktion. Därför skall detta läkemedel användas med försiktighet hos sådana patienter.

Äldre patienter

Det finns inga speciella anvisningar för användning hos äldre patienter med normal organfunktion.

Barn och ungdomar (under 18 år)

Det finns ingen erfarenhet av Gliolan hos barn och ungdomar. Därför rekommenderas inte detta läkemedel för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Gliolan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, särskilt läkemedel som kan orsaka hudproblem om huden utsätts för starkt ljus (till exempel vissa typer av läkemedel som kallas antibiotika), men även receptfria läkemedel (till exempel hypericin eller extrakt av johannesört). Ett fall av svår solbränna som varade i 5 dagar har rapporterats hos en patient efter att ha tagit detta läkemedel och ett hypericinextrakt. Du skall inte ta några sådana produkter under upp till 2 veckor efter att du har tagit Gliolan.

Inom 24 timmar efter att ha tagit Gliolan, undvik alla andra läkemedel som kan skada levern.

Gliolan med mat och dryck

Detta läkemedel används vanligtvis vid ett tillfälle, nämligen 2-4 timmar före narkos för operation av vissa hjärntumörer som kallas gliom. Du skall inte dricka eller äta under minst 6 timmar innan narkosen inleds.

Graviditet och amning

Graviditet

Det är inte känt om Gliolan skadar ofödda barn. Använd inte detta läkemedel om du är gravid.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel går över i bröstmjolk. Ammande mödrar skall inte amma under 24 timmar efter behandling med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har i sig självt ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. Hur du tar Gliolan

Detta läkemedel är ett pulver, vilket först måste blandas i dricksvatten före användning. Detta görs alltid av apotekspersonal eller en sköterska och inte av dig själv. Vanlig dos är 20 mg 5-ALA HCl per kilogram kroppsvikt. Apotekspersonalen eller sköterskan kommer att räkna ut den exakta dos du behöver. Du måste dricka den beredda lösningen 2-4 timmar före narkos.

Om narkosen/operationen blir fördröjd några timmar, får man inte ge fler doser. Om operationen fördröjs en eller flera dagar, kan ytterligare en dos av detta läkemedel tas 2-4 timmar före narkos.

Om du har tagit för stor mängd av Gliolan

Om du har tagit för stor mängd av Gliolan, kommer läkaren att besluta om nödvändiga åtgärder för att undvika eventuella problem, inklusive tillräckligt skydd mot starkt ljus (till exempel direkt solljus).

Om du har glömt att ta Gliolan

Detta läkemedel ges endast en gång på operationsdagen, 2 – 4 timmar innan narkos inleds. Om du har glömt att ta detta läkemedel under denna tidsperiod, bör du inte ta det precis innan narkos inleds. I så fall måste narkos och operation om möjligt skjutas upp i minst 2 timmar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna omfattar lätta förändringar av antalet blodkroppar (röda och vita blodkroppar, blodplättar), neurologiska störningar (störningar som påverkar nervsystemet, som hemipares [partiell förlamning av ena sidan av kroppen] och tromboembolism (blodproppar som kan täppa till blodkärl). Andra biverkningar som man har observerat ofta är kräkningar, illamående och en lätt förhöjning i blodet av vissa enzymer (transaminaser, γ -GT, amylas) eller bilirubin (ett gallpigment som bildas i levern genom nedbrytning av rött blodpigment).

Tala genast om för din läkare om du får några besvär.

Biverkningarna delas in i följande två kategorier:

- biverkningar som kommer omedelbart efter att du har tagit Gliolan och före narkos
- biverkningar som är en kombination av Gliolan, narkos och avlägsnande av tumören.

Efter att ha tagit Gliolan och innan narkos inleds, kan följande biverkningar förekomma:

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter):

Illamående, sänkt blodtryck, hudreaktioner (till exempel utslag som ser ut som solbränna).

I kombination med narkos och avlägsnande av tumör kan ytterligare biverkningar förekomma:

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka mer än 1 av 10 patienter):

Lindriga förändringar av antalet blodkroppar (röda och vita blodkroppar, blodplättar) och en lätt förhöjning av vissa enzymer (transaminaser, γ -GT, amylas) eller bilirubin (ett gallpigment som bildas i levern genom nedbrytning av rött blodpigment) i blodet. Dessa förändringar når maximum mellan 7 och 14 dagar efter operation. Förändringarna kommer att försvinna helt inom några veckor. Vanligtvis får du inte några symtom när dessa förändringar uppstår.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter):

Illamående, kräkningar, neurologiska störningar (störningar som påverkar nervsystemet, såsom hemipares [partiell förlamning i ena sidan av kroppen], afasi [total eller partiell förlust av förmågan att använda eller förstå språket], kramper [anfall] och hemianopsi [blindhet i halva synfältet i ena eller båda ögonen]) och tromboembolism (blodproppar som kan täppa till blodkärl).

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter):

Sänkt blodtryck, hjärnödem (hjärnsvullnad).

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 000 patienter) eller har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):

Hypestesi (försämrad känsel) och diarré (lös eller vattnig avföring).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gliolan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den beredda lösningen är fysikaliskt-kemiskt stabil i 24 timmar vid 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är 5-aminolevulinsyrahydroklorid (5-ALA HCl). En injektionsflaska innehåller 1,17 g 5-aminolevulinsyra (5-ALA), motsvarande 1,5 g 5-ALA HCl.

En ml beredd lösning innehåller 23,4 mg 5-ALA, motsvarande 30 mg 5-ALA HCl.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är ett pulver till oral lösning. Pulvret är en vit till benvit kaka. Den rekonstituerade lösningen är en klar och färglös till svagt gulaktig vätska.

Gliolan saluförs i injektionsflaskor av glas i förpackningar om 1, 2 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Tel. +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Tillverkare

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA

**VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET SOM SKALL GENOMFÖRAS AV
MEDLEMSSTATERNA**

VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET SOM SKALL GENOMFÖRAS AV MEDLEMSSTATERNA

Medlemsstaterna måste säkerställa att alla villkor och begränsningar som beskrivs nedan avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet genomförs:

Gliolan skall endast användas av neurokirurger som har genomgått utbildning i enlighet med de standarder som specificeras nedan:

Medlemsstaterna skall komma överens med Innehavaren av godkännande för försäljning, före försäljningsstart, om åtgärder för implementering av följande:

- En utbildning för neurokirurger som är inriktad på riskminimering och på att understödja säker och effektiv användning av produkten. Utbildningen skall äga rum vid kvalificerade utbildningscentra och använda kvalificerade lärare. Utbildningen skall bestå av åtgärder inriktade på minimering av biverkningar som associeras med Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi (i synnerhet allvarliga neurologiska biverkningar) genom adekvat utbildning i:
 - a) Teori och kärnprinciper bakom Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi och resektion av malignt gliom, inklusive metoder för att identifiera elokventa områden;
 - b) Praktiska instruktioner i användandet av fluorescens-mikroskopet, inklusive fallgruppar och problemigenkänning;
 - c) Differentiering av fluorescensintensitet, bibehållande av säkerhetsavstånd från elokventa områden, etc.;
 - d) Genomförande av Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi (inklusive deltagande i minst ett fall där Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi används i operationssalen med praktiska instruktioner i användning av mikroskopet eller demonstration av fluorescensstyrd resektion på video);
 - e) Aktuell kunskap om fördelar och risker med cytoreduktiv kirurgi i hantering av patienter med malignt gliom;
 - f) Den teoretiska grunden bakom porfyrinackumulering i maligna gliom;
 - g) De tekniska principerna bakom fluorescensstyrda resektioner med Gliolan
 - h) Hur man identifierar lämpliga kandidater för fluorescensstyrda resektioner med Gliolan;
 - i) Hur man använder Gliolan med korrekt dos- och tidsregim, och förståelse för betydelsen av samtidigt givna kortikosteroider;
 - j) Hur man identifierar patienter i riskzonen för neurologiska skador vid fluorescensstyrda resektioner med Gliolan, med särskild fokus på afasi och andra kritiska fokala bortfallssymptom;
 - k) Tekniker för intraoperativ riskreduktion (mikrokirurgiska tekniker, neurofysiologisk monitorering, val av angreppsmetod) och hur man skall implementera dem;
 - l) Hur man identifierar fluorescens för resektion genom användande av operationsmikroskopet i praktiken i operationssalen;
 - m) Fördelar och risker med fluorescensstyrda resektioner med Gliolan.

Minimikraven på en kvalificerad lärare är:

- Legitimation som neurokirurg i enlighet med lokala, nationella krav;
- Tidigare lyckat deltagande i en utbildning, eller motsvarande utbildning under fas III-prövningen;
- Erfarenhet av Gliolan-fluorescensstyrd kirurgi i minst 20 fall.

Minimikraven på en kvalificerad utbildningsanstalt är:

- Ett mikroskop anpassat för fluorescensstyrd resektion;
- Tillräcklig fallbeläggning (minst 10 fall per år) av maligna gliom (WHO-grad III och IV);
- Neurofysiologiska monitoreringstekniker för kirurgi i elokventa regioner av hjärnan.