



Belangrijke, niet-commerciële risico-
informatie over een farmaceutisch product

01.12.2020

Belangrijke risico-informatie over Gliolan (5-aminolevulinezuur, 5-ALA): Maatregelen bij uitgestelde chirurgie en informatie over fluorescentie bij afwezigheid van maligne glioom (WHO graad III -IV)

Geachte mevrouw, meneer,

In overleg met het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil medac GmbH u informeren over het volgende:

Samenvatting

- Het komt soms voor dat een operatie wordt vertraagd of uitgesteld terwijl 5-ALA al aan de patiënt is toegediend. Het is niet bekend hoe lang de fluorescentie in tumorcellen bruikbaar blijft na het vastgestelde tijdsvenster voor helder contrast.
 - Als de operatie langer dan 12 uur wordt uitgesteld, moet deze verplaatst worden naar de volgende dag of later.
 - Een volgende dosis van 5-ALA mag 2-4 uur vóór de narcose nog eens worden toegediend.
 - Opnieuw toedienen van 5-ALA op dezelfde dag moet worden vermeden, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid van een herhaalde dosis 5-ALA of over de specificiteit van de fluorescentie bij herhaalde toediening op dezelfde dag.
- Er kunnen fout-negatieve en fout-positieve resultaten voorkomen bij gebruik van 5-ALA voor intraoperatieve visualisatie van maligne gliomen. Niet-fluorescerend weefsel in het operatiegebied sluit de aanwezigheid van een tumor niet uit bij patiënten met een glioom. Aan de andere kant kan fluorescentie zichtbaar zijn in gebieden met afwijkend hersenweefsel (zoals reactieve astrocyten, atypische cellen), necrotisch weefsel, ontsteking, infecties (zoals schimmelinfecties of bacteriële infecties en abscessen), CZS-lymfomen of metastasen van andere typen tumoren.

Aanvullende informatie

Gliolan (5-ALA) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor visualisatie van maligne weefsel bij het operatief verwijderen van maligne gliomen (WHO graad III en IV). 5-ALA is een prodrug die intracellulair wordt gemetaboliseerd naar de fluorescente molecule PPIX. De plasmaconcentratie PPIX bereikt zijn piek vier uur na orale toediening van 20 mg/kg lichaamsgewicht 5-ALA HCl. 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.

In de klinische setting kunnen er vertragingen optreden die verhinderen dat de patiënt tijdig in de operatiekamer terechtkomt om de weefselidentificatie op de hersenen uit te voeren. Er kan dan onzekerheid ontstaan of de operatie kan worden uitgevoerd binnen het venster dat er nog helder contrast is, zoals hierboven beschreven. Vanwege deze onzekerheid geldt daarom dat als de operatie 12 uur of langer wordt uitgesteld, deze verplaatst moet worden naar de volgende dag of later. In dit geval kan er 2-4 uur vóór de narcose een nieuwe dosis 5-ALA worden toegediend. Een herhaalde toediening van 5-ALA op dezelfde dag mag niet plaatsvinden, omdat er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid van snelle dosisherhalingen of over de specificiteit van de fluorescentie.

Gebruik Gliolan niet als hulpmiddel voor het stellen van de diagnose van hoog-gradig glioom, maar gebruik Gliolan als hulpmiddel voor een zo veilig mogelijke resectie. Er werden in de vakliteratuur een paar gevallen gemeld van fluorescentie bij niet hoog-gradige glioomcellen. De differentiële diagnose, die fluorescentie aantoonde bij de verrichting van een operatie voor een vermoed hoog-gradig glioom, omvatte: ontsteking, schimmel- of bacteriële infectie/abces, necrotisch weefsel, multiple sclerose, en neurodegeneratieve demyeliniserende aandoening (La Rocca et al., 2020*).

De samenvatting van productkenmerken (rubriek 4.2 en 4.4) is aangepast met

- de adviezen over informatie her-toediening van Gliolan en verplaatsen van de operatie naar de volgende dag of later als de operatie langer dan 12 uur is uitgesteld.
- Beschrijving van fout-negatieve en fout-positieve resultaten die voor kunnen komen bij gebruik van 5-ALA voor intraoperatieve visualisatie van maligne gliomen.

De voordeel-risicoverhouding van Gliolan blijft gunstig.

De verplichting van neurochirurgen om een training te volgen vóór het gebruik van Gliolan blijft onveranderd.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Gliolan, kunt u contact opnemen met Pharmacovigilance Department van medac GmbH, te bereiken via telefoonnummer 0049 4103 8006 -777, of via drugsafety@medac.de

Met vriendelijke groeten,

EU QPPV

medac GmbH

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:
neurochirurgen die zijn getraind in het gebruik van 5-ALA

Bijlagen (indien van toepassing)

*La Rocca G, Sabatino G, Menna G, Altieri R, Ius T, Marchese E, et al. 5-Aminolevulinic Acid False Positives in Cerebral Neuro-Oncology: Not All That Is Fluorescent Is Tumor. A Case-Based Update and Literature Review. *World Neurosurg.* 2020;137:187-193. PMID: 32058110