

01.12.2020

Vigtig information om Gliolan (5-aminolevulinsyre, 5-ALA): Instruks i tilfælde af udsat operation og information om fluorescens ved lavgradsgliom

Kære sundhedsperson,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen vil medac GmbH informere dig om følgende:

Resumé

- **Operationer bliver af og til udsat eller udskudt, til trods for at 5-ALA allerede er administreret. Det vides ikke, hvor længe den anvendelige fluorescens persisterer i tumorcellerne, ud over det definerede vindue for klar kontrast. Hvis operationen udsættes mere end 12 timer, bør operationen udskydes til næste dag eller senere. Der kan tages en ekstra dosis af dette lægemiddel 2-4 timer inden anæstesi. Readministration af 5-ALA samme dag bør undgås, da der ikke foreligger data vedrørende sikkerheden af en gentagen dosis 5-ALA eller af specificiteten af fluorescens med gentagen administration samme dag.**
- **Neurokirurger mindes om, at der kan observeres fluorescens i metastaser, inflammationer, CNS-infektioner (svampe- eller bakterieinfektioner og abscesser), lymfomer, reaktive forandringer eller nekrotisk væv, som ikke indikerer tilstedeværelse af gliomceller. Samtidig udelukker ikke-fluorescerende væv i operationsområdet ikke tilstedeværelse af tumor i infiltrationszonen med lav densitet hos patienter med gliom.**

Baggrund

Gliolan (5-ALA) er indiceret til voksne til visualisering af malignt væv under kirurgisk indgreb for malignt gliom (WHO-grad III og IV). 5-ALA er et prodrug, som metaboliseres intracellulært til det fluorescerende molekyle PPIX. Som beskrevet i produktresuméet nås det maksimale plasmaniveau af PPIX fire timer efter oral indgift af 20 mg/kg legemsvægt 5-ALA HCl. Plasmaniveauerne af PPIX falder hurtigt i de efterfølgende 20 timer og kan ikke længere påvises 48 timer efter indgiften. Ved den anbefalede orale dosis på 20 mg/kg legemsvægt er forholdet mellem fluorescensen af tumorvæv og normalt hjernevæv sædvanligvis høj og giver klar kontrast til visuel erkendelse af tumorvæv under violet-blå lys i mindst 9 timer. I praksis kan der opstå forsinkelser, som forhindrer, at patienten kommer ind på operationsstuen, og hjernen kan blive udsat for vævsidentifikation. Det kan føre til usikkerhed om, hvorvidt operationen kan gennemføres inden for vinduet med klar

kontrast som beskrevet ovenfor. På grund af denne usikkerhed skal operationen planlægges på ny til næste dag eller senere, hvis operationen udsættes i 12 timer eller mere, og der kan i dette tilfælde administreres en ny dosis 5-ALA 2-4 timer inden anæstesi. Readministration af 5-ALA samme dag bør ikke overvejes, da der ikke foreligger nogen oplysninger om sikkerheden ved tidlig gentagen dosering eller om specificiteten af fluorescens.

Bemærk, at Gliolan ikke må anvendes som værktøj til at stille diagnosen højgradsgliom, men skal anvendes som hjælpemiddel til at udføre maksimalt sikker resektion. Der er rapporteret tilfælde af fluorescens i gliomceller af lav grad i litteraturen. Differentialdiagnoser, som viste fluorescens ved operation på grund af mistanke om højgradsgliom, omfattede: inflammation, svampe- eller bakterieinfektioner/abscesser, nekrotisk væv, multipel sklerose og neurodegenerativ demyeliniserende sygdom (La Rocca et al., 2020*).

Produktresuméet opdateres i afsnit 4.2 (Dosering) i overensstemmelse med den aktuelle indlægsseddel:

Hvis operationen udsættes mere end 12 timer, bør operationen udskydes til næste dag eller senere. Der kan tages en ekstra dosis af dette lægemiddel 2-4 timer inden anæstesi.

Følgende tekst tilføjes i afsnit 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) i produktresuméet:

Der kan forekomme falsk negative og falsk positive resultater, hvis 5-ALA anvendes til intraoperativ visualisering af malignt gliom. Ikke-fluorescerende væv i operationsområdet udelukker ikke tilstedeværelsen af tumor hos patienter med gliom. På den anden side kan der observeres fluorescens i områder med abnormt hjernevæv (såsom reaktive astrocytter, atypiske celler), nekrotisk væv, inflammation, infektioner (såsom svampe- eller bakterieinfektioner og abscesser), CNS-lymfomer eller metastaser fra andre tumortyper.

Benefit-risk-forholdet for Gliolan er fortsat positivt.

Neurokirurgers pligt til at deltage i et uddannelseskursus før brug af Gliolan er uændret.

Indberetning

Du bedes indberette eventuelle formodede bivirkninger i forbindelse med brug af Gliolan (5-aminolevulinsyre) til:

medac GmbH

Pharmacovigilance Department

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

E-mail: drugsafety@medac.de

www.medac.de

Tlf: 0049 4103 8006 -777

Fax: 0049 4103 8006 -9130

Bivirkninger bør også indberettes i overensstemmelse med det nationale spontane indberetningssystem: Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede

bivirkninger via: Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk.

Med venlig hilsen



Dr. Barbara Jogereit
EU QPPV
medac GmbH

*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