

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gliolan 30 mg/ml prášek pro perorální roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum aminolevulinicum 1,17 g (kyseliny 5-aminolevulové, 5-ALA), což odpovídá 1,5 g acidum aminolevulinicum (hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulové, 5-ALA HCl).

Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje 23,4 mg 5-ALA, což odpovídá 30 mg 5-ALA HCl.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok.

Prášek je bílý až bělavý kompaktní prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Gliolan je indikován k vizualizaci maligní tkáně během operace maligního gliomu (stupně III a IV podle klasifikace WHO) u dospělých pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek mohou používat pouze zkušení neurochirurgové dobře obeznámení s chirurgickým řešením maligních gliomů a s hlubokými znalostmi funkční anatomie mozku, kteří absolvovali kurs fluorescenční chirurgie.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 20 mg 5-ALA HCl na jeden kilogram tělesné hmotnosti.

#### *Pacienti s postižením ledvin či jater*

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení s pacienty s klinicky relevantním postižením ledvin či jater. Proto je třeba tento léčivý přípravek používat u takovýchto pacientů s opatrností.

#### *Starší pacienti*

Pro použití u starších pacientů s normální funkcí orgánů nejsou žádné zvláštní pokyny.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Gliolan u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Roztok se podává perorálně tři hodiny (rozmezí 2-4 hodiny) před anestezií. Použití 5-ALA za podmínek odlišných od těch, za kterých probíhala klinická hodnocení, představuje riziko, které nelze přesně stanovit.

#### *Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo porfyriny.
- Akutní nebo chronické typy porfyrie.
- Těhotenství (viz body 4.6 a 5.3).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fluorescence mozkové tkáně vyvolaná 5-ALA neposkytuje informace o neurologické funkci zobrazované tkáně. Resekci fluoreskující tkáně je proto třeba dobře zvážit s ohledem na neurologickou funkci fluoreskující tkáně.

Zvláštní péči je třeba věnovat pacientům s tumorem v bezprostřední blízkosti důležitých neurologických funkcí a s preexistujícími fokálními deficity (např. afázií, poruchami zraku a parézou), u nichž nedošlo ke zlepšení po léčbě kortikoidy. Bylo zjištěno, že resekce při fluorescenčním zobrazení je u těchto pacientů spojena s vyšším rizikem kritických neurologických deficitů. Nezávisle na stupni fluorescence je třeba zachovat bezpečnou vzdálenost alespoň 1 cm od elokventních kortikálních oblastí a subkortikálních struktur.

U všech pacientů s tumorem v blízkosti důležité neurologické funkce je třeba předoperačně nebo během operace lokalizovat danou funkci ve vztahu k tumoru tak, aby byly zachovány bezpečné vzdálenosti.

Po podání tohoto léčivého přípravku je třeba zamezit expozici očí a pokožky silným zdrojům světla (např. osvětlení na operačním sále, přímé sluneční světlo nebo jasné bodové vnitřní osvětlení) po dobu 24 hodin.

Je třeba zamezit souběžnému podání s dalšími potenciálně fototoxickými látkami (např. tetracykliny, sulfonamidy, fluorochinolony, extrakty s obsahem hypericinu) (viz též bod 5.3).

Po dobu 24 hodin po podání se nemají podávat další potencionálně hepatotoxické léčivé přípravky.

U pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním je třeba tento léčivý přípravek používat s opatrností, neboť v literatuře se uvádí snížení systolického a diastolického tlaku, systolického a diastolického tlaku v plicní artérii i rezistence plicních cév.

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacienti po dobu až 2 týdnů po podání přípravku Gliolan nemají být vystaveni žádným fotosenzibilizujícím látkám.

### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné nebo pouze omezené údaje o podávání 5-ALA těhotným ženám. Některé omezené studie na zvířatech naznačují embryotoxickou aktivitu 5-ALA v kombinaci s expozicí světlu (viz bod 5.3). Gliolan by proto neměl být během těhotenství podáván.

#### Kojení

Není známo, zda se 5-ALA nebo jeho metabolit protoporfyrin IX (PPIX) vylučuje do lidského mateřského mléka. Exkrece 5-ALA ani PPIX do mléka nebyla na zvířatech studována. Po léčbě tímto léčivým přípravkem je třeba kojení přerušit na dobu 24 hodin.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu 5-ALA na fertilitu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní, léčba sama o sobě bude mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované po použití tohoto léčivého přípravku pro účely fluorescenční resekce gliomu se řadí do dvou následujících kategorií:

- Bezprostřední reakce, k nimž dochází po perorálním podání léčivého přípravku před anestezií (= nežádoucí účinky specifické pro léčivou látku)
- Kombinované nežádoucí účinky 5-ALA, anestezie a resekce tumoru (= nežádoucí účinky specifické pro zákrok)

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří anémie, trombocytopenie, leukocytóza, neurologické poruchy a tromboembolie. Další často pozorované nežádoucí účinky zahrnují zvracení, nauzeu a zvýšení hladiny bilirubinu, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy a amylázy v krvi.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

##### *Nežádoucí účinky specifické pro léčivou látku:*

Srdeční poruchy	<u>Méně časté:</u> hypotenze
Gastrointestinální poruchy	<u>Méně časté:</u> nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Méně časté:</u> fotosenzitivní reakce, fotodermatóza

##### *Nežádoucí účinky specifické pro zákrok*

Rozsah a četnost neurologických nežádoucích účinků souvisejících se zákrokem závisí na lokalizaci mozkového tumoru a na stupni resekce nádorové tkáně ležící v elokventních mozkových oblastech (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté:</u> anémie, trombocytopenie, leukocytóza
Poruchy nervového systému	<u>Časté:</u> neurologické poruchy (např. hemiparéza, afázie, konvulze, hemianopsie) <u>Méně časté:</u> edém mozku <u>Velmi vzácné:</u> hypestezie
Srdeční poruchy	<u>Méně časté:</u> hypotenze
Cévní poruchy	<u>Časté:</u> tromboembolie
Gastrointestinální poruchy	<u>Časté:</u> zvracení, nauzea <u>Velmi vzácné:</u> průjem
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Velmi časté:</u> zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy,

	zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny gama- glutamyltransferázy, zvýšení hladiny amylázy v krvi
--	---

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinickém hodnocení s jedním ramenem, do něhož bylo zařazeno 21 zdravých dobrovolníků – mužů, bylo možno vyvolat kožní erytém přímou expozicí UVA záření do 24 hodin po perorálním podání 20 mg 5-ALA HCl na kg tělesné hmotnosti. U 1 z 21 dobrovolníků byla hlášena jako nežádoucí účinek mírná nauzea.

V dalším klinickém hodnocení prováděném v jednom centru bylo 21 pacientům s maligním gliomem podáno 0,2, 2 nebo 20 mg 5-ALA HCl na kg tělesné hmotnosti, po čemž následovala fluorescenční resekce tumoru. Jediným nežádoucím účinkem hlášeným v tomto hodnocení byl jeden případ mírného spálení od slunce, k němuž došlo u pacienta léčeného nejvyšší dávkou.

V klinickém hodnocení s jedním ramenem, do něhož bylo zařazeno 36 pacientů s maligním gliomem, byly hlášeny nežádoucí účinky léčivého přípravku u 4 pacientů (mírný průjem u jednoho pacienta, střední hypestezie u dalšího pacienta, zimnice středního stupně u jednoho pacienta a arteriální hypotenze 30 minut po aplikaci 5-ALA HCl) u jednoho pacienta. Všem pacientům byl léčivý přípravek podáván v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti a všichni pacienti absolvovali fluorescenční resekci. Období následného sledování trvalo 28 dní.

Ve srovnávacím nezaslepeném hodnocení fáze III (MC-ALS.3/GLI), bylo 201 pacientům s maligními gliomy podáváno 5-ALA HCl v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti a 176 z těchto pacientů absolvovalo resekci fluorescenční s následnou radioterapií. 173 pacientů absolvovalo standardní resekci bez podání léčivého přípravku s následnou radioterapií. Období následného sledování trvalo minimálně 180 dní po podání. U 2/201 (1,0 %) pacientů byly hlášeny nežádoucí příhody, které měly možnou souvislost s podáváním přípravku: mírné zvracení 48 hodin po chirurgickém zákroku a mírná fotosenzitivita 48 hodin po chirurgickém zákroku v rámci klinického hodnocení. Dalšímu pacientovi byla náhodně podána nadměrná dávka léčivého přípravku (3000 mg místo 1580 mg). Dechová nedostatečnost, která byla hlášena u tohoto pacienta, byla léčena zavedením ventilace a zcela se upravila. U pacientů léčených 5-ALA bylo pozorováno výraznější přechodné zvýšení hladiny jaterních enzymů bez klinických příznaků. Nejvyšších hodnot dosahovaly v období od 7 do 14 dnů po podání. Byly pozorovány zvýšené hladiny amylázy, celkového bilirubinu a leukocytů, avšak snížené hladiny trombocytů a erytrocytů, nicméně rozdíly mezi léčebnými skupinami nebyly statisticky významné.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

V rámci klinického hodnocení byla omylem podána 63letému pacientovi s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nadměrná dávka 5-ALA HCl (3000 mg místo 1580 mg). Během chirurgického zákroku se u něj objevila dechová nedostatečnost, která byla upravena zavedením ventilace. Po chirurgickém zákroku se u pacienta také objevil erytém v obličeji. Bylo konstatováno, že pacient byl vystaven většímu množství světla, než bylo pro účely hodnocení povoleno. Respirační insuficience a erytém zcela vymizely.

V případě předávkování je třeba zavést nezbytná podpurná opatření, včetně dostatečné ochrany před silnými zdroji světla (např. přímým slunečním světlem).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, senzibilizátory používané při fotodynamické terapii/radioterapii, ATC kód: L01XD04

#### Mechanismus účinku

5-ALA je přirozený biochemický prekurzor hemu, který se metabolizuje řadou enzymatických reakcí na fluorescenční porfyriny, především protoporfyrin IX (PPIX). Syntéza 5-ALA je řízena množstvím intracelulárního volného hemu pomocí mechanismu negativní zpětné vazby. Podání přebytku exogenního 5-ALA obchází kontrolní zpětnou vazbu a v cílové tkáni dochází k akumulaci PPIX. Za přítomnosti viditelného světla může být fluorescence PPIX (fotodynamický efekt) v určitých cílových tkáních využita k fotodynamické diagnostice.

#### Farmakodynamické účinky

Systémové podání 5-ALA má za následek přetížení buněčného metabolismu porfyrinu a kumulaci PPIX v různých epitelech a rakovinné tkáni. Také bylo prokázáno, že tkáň maligního gliomu (stupeň III a IV podle klasifikace WHO, např. multifonní glioblastom, gliosarkom nebo anaplastický astrocytom) po podání 5-ALA syntetizuje a kumuluje porfyriny. Koncentrace PPIX je významně nižší v bílé hmotě než v kortexu a tumoru. Tkáň v okolí tumoru a normální mozková tkáň mohou být také zasaženy. Nicméně tvorba PPIX vyvolaná 5-ALA je významně vyšší v maligní tkáni než v normálním mozkové tkáni.

Oproti tomu u tumorů nižších stupňů (stupeň I a II podle klasifikace WHO, např. meduloblastom, oligodendrogliom) nelze po aplikaci léčivé látky pozorovat žádnou fluorescenci. Mozkové metastázy vykazovaly nekonzistentní nebo žádnou fluorescenci.

Jev kumulace PPIX u maligních gliomů stupně III a IV podle klasifikace WHO lze vysvětlit vyšším vychytáváním 5-ALA do tkáně tumoru nebo změnou exprese či aktivity enzymů (např. ferochelatázy) podílejících se na biosyntéze hemoglobinu v nádorových buňkách. Vyšší vychytávání 5-ALA lze vysvětlit narušením hematoencefalické bariéry, zvýšenou neovaskularizací a nadměrnou expresí membránových transportérů ve tkáni gliomu.

Po excitaci modrým světlem ( $\lambda=400-410$  nm), je PPIX silně fluorescenční (nejvyšší hodnoty při  $\lambda=635$  nm) a lze jej, po příslušné úpravě, vizualizovat standardním neurochirurgickým mikroskopem.

Fluorescenční emise lze klasifikovat jako intenzivní červenou (jednobarevnou) fluorescenci (odpovídá vitální, pevné tkáni tumoru) a neurčitou růžovou fluorescenci (odpovídá infiltrujícím nádorovým buňkám), zatímco normální mozková tkáň bez zvýšených hladin PPIX odráží fialovomodré světlo a jeví se jako modrá.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V hodnocení fáze I/II, do něhož bylo zahrnuto 21 pacientů, byl zjištěn vztah dávka-účinek mezi výší dávky a rozsahem a kvalitou fluorescence v jádru tumoru: vyšší dávky 5-ALA zvyšovaly kvalitu fluorescence a stupeň fluorescence jádra tumoru oproti vymezení jádra tumoru při standardním osvětlení nepřerušovaným konstantním bílým světlem. Nejvyšší dávka (20 mg/kg tělesné hmotnosti) byla stanovena jako nejúčinnější.

Byla zjištěna pozitivní prediktivní hodnota tkáňové fluorescence ve výši 84,8 % (90% interval spolehlivosti (CI): 70,7 %-93,8 %). Tato hodnota byla definována jako procento pacientů s pozitivní identifikací nádorových buněk ve všech biopsiích odebraných z oblastí silné a slabé fluorescence. Pozitivní prediktivní hodnota silné fluorescence byla vyšší (100,0 %; 90% CI: 91,1 % - 100,0 %) než

u slabé fluorescence (83,3 %; 90% CI: 68,1 %-93,2 %). Výsledky vycházely z hodnocení fáze II, jehož se účastnilo 33 pacientů, kterým byl podáván 5-ALA HCl v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Výsledná fluorescence byla použita jako peroperační marker tkáně maligního gliomu s cílem zlepšit chirurgickou resekci těchto tumorů.

Do hodnocení fáze III bylo zahrnuto 349 pacientů se suspektním maligním gliomem, u kterých byla indikována kompletní resekce tumoru zvyšujícího kontrast. Pacienti byli randomizováni do skupiny s fluorescenční resekci po podání 20 mg 5-ALA HCl na kg tělesné hmotnosti, nebo do skupiny s konvenční resekci za bílého světla. Tumor zvyšující kontrast byl resekován u 64 % pacientů v experimentální skupině oproti 38 % v kontrolní skupině ( $p < 0,0001$ ).

Při kontrole šest měsíců po resekci tumoru přežívalo bez progresu 20,5 % z pacientů léčených 5-ALA a 11 % pacientů, kteří podstoupili standardní chirurgický zákrok. Rozdíl zjištěný pomocí chí kvadrát testu byl statisticky významný ( $p = 0,015$ ).

V tomto klinickém hodnocení nebyl pozorován žádný významný nárůst v celkovém přežití, ovšem toto hodnocení se na zjišťování takového rozdílu nezaměřovalo.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecná charakteristika

Tento léčivý přípravek vykazuje dobrou rozpustnost ve vodných roztocích. Po požití není samotná 5-ALA fluorescenční, ale vychytává ji nádorová tkáň (viz bod 5.1) a intracelulárně se metabolizuje na fluorescenční porfyriny, převážně na PPIX.

### Absorpce

5-ALA se jako pitný roztok rychle a kompletně absorbuje a maximálních hladin 5-ALA v plazmě je dosaženo 0,5–2 hodiny po perorálním podání 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Hladiny v plazmě se vracejí k výchozím hodnotám 24 hodin po podání perorální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Vliv jídla nebyl zkoumán, protože tento léčivý přípravek se obecně podává nalačno před zahájením anestezie.

### Distribuce a biotransformace

5-ALA je přednostně vychytávána v játrech, ledvinách, endotelu, kůži a také maligních gliomech (stupně III a IV podle klasifikace WHO) a je metabolizována na fluorescenční PPIX. Čtyři hodiny po perorálním podání 20 mg 5-ALA HCl na kg tělesné hmotnosti dosáhne hladina PPIX v plazmě své maximální hodnoty. Hladiny PPIX v plazmě rapidně klesají v průběhu následujících 20 hodin a 48 hodin po podání je již nelze detekovat. Při doporučené perorální dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti jsou poměry fluorescence tumoru a normálního mozku obvykle vysoké a nabízejí jasný kontrast pro zrakové vnímání nádorové tkáně při fialovomodrém světle po dobu alespoň 9 hodin.

Kromě nádorové tkáně byla hlášena i slabá fluorescence choroidního plexu. 5-ALA vychytávají a metabolizují na PPIX také jiné tkáně, např. játra, ledviny nebo kůže (viz bod 4.4). Vazby 5-ALA na proteiny v plazmě nejsou známy.

### Eliminace

5-ALA se eliminuje rychle, s konečným poločasem 1-3 hodiny. Přibližně 30 % perorálně podávané dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti se vyloučí nezměněno v moči do 12 hodin.

### Linearita/nelinearita

Hodnoty  $AUC_{0-inf}$  5-ALA jsou přímo úměrné velikosti perorální dávky tohoto léčivého přípravku.

### Postižení ledvin nebo jater

Farmakokinetika 5-ALA u pacientů s postižením ledvin nebo jater nebyla zkoumána.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny standardní bezpečnostní farmakologické pokusy u myší, potkanů a psů, kteří byli chráněni před světlem. Podání 5-ALA neovlivňuje funkci gastrointestinálního systému ani centrálního nervového systému. Nelze vyloučit mírný vzestup salurézy.

Jednorázové podání vysokých dávek 5-ALA myším nebo potkanům vede k nespecifickým nálezům intolerance bez makroskopických abnormalit či známek opožděné toxicity. Studie toxicity po opakovaných dávkách na potkanech a psech prokazují nežádoucí účinky v závislosti na dávce ovlivňující změny v histologii žlučových cest (nereverzibilní se 14 denním obdobím zotavení), přechodné zvýšení hladin transamináz, LDH, celkového bilirubinu, celkového cholesterolu, kreatininu, urey, a dále zvracení (pouze u psů). Znamky systémové toxicity (kardiovaskulární a respirační parametry) se vyskytovaly při vyšších dávkách u psů v anestezii: při 45 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných intravenózně byl zaznamenán mírný pokles tlaku v periferních arteriích a systolického tlaku levé komory. Pět minut po podání se znovu obnovily výchozí hodnoty. Pozorované kardiovaskulární účinky jsou vztahovány k intravenózní cestě podání.

Fototoxicita pozorovaná po léčbě 5-ALA *in vitro* a *in vivo* je zřejmě úzce spjata s indukcí syntézy PPIX v ozářených buňkách či tkáních, která je závislá na dávce a času. Je pozorována destrukce tukových buněk, fokální epidermální nekróza s přechodným akutním zánětem a difuzními reaktivními změnami v keratinocytech i s přechodným sekundárním edémem a zánětem škráry. Kůže vystavená světlu se zotavila kompletně s výjimkou přetrvávajícího snížení počtu vlasových váčků. Vzhledem k výše uvedenému se doporučují obecná mírná ochranná opatření pro oči a kůži po dobu alespoň 24 hodin po podání tohoto léčivého přípravku.

Přestože pivotní hodnocení reprodukčního a vývojového působení 5-ALA nebyla provedena, lze vyvodit, že syntéza porfyrinu vyvolaná 5-ALA může vést k embryotoxické aktivitě u embryí myší, potkanů a kuřat pouze za předpokladu, že dojde zároveň k přímé expozici světlu. Tento léčivý přípravek by proto neměl být během těhotenství podáván. Léčba nadměrnou jednorázovou dávkou 5-ALA u potkanů vyvolala reverzibilní postižení samčí plodnosti na dva týdny po podání dávky.

Většina studií genotoxicity prováděných ve tmě nepoukazuje na genotoxický potenciál 5-ALA. Sloučenina potencionálně vyvolává fotogenotoxicitu po následném ozáření či expozici světlu, což zjevně souvisí s indukcí syntézy porfyrinu.

Dlouhodobé studie karcinogenicity *in vivo* nebyly provedeny. Nicméně s ohledem na terapeutické indikace nemůže mít jednorázová perorální léčba 5-ALA souvislost s žádným závažným potencionálním karcinogenním rizikem.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky



### Roztok po rekonstituci

Roztok po rekonstituci je fyzikálně-chemicky stabilní po dobu 24 hodin při 25°C.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu II, s butylovou pryžovou zátkou, obsahující 1,5 g prášku pro rekonstituci v 50 ml pitné vody.

Velikosti balení: 1, 2 a 10 injekční lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Perorální roztok se připraví rozpuštěním celého množství prášku obsaženého v jedné injekční lahvičce v 50 ml pitné vody. Roztok po rekonstituci je čirá a bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina.

Gliolan je určen pouze na jedno použití a veškerý obsah zbylý po prvním použití musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Německo

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/413/001-003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 07. září 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 12. září 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Aktualizovaný RMP se předkládá do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Gliolan má být používán pouze neurochirurgy, kteří se zúčastnili školení v souladu s níže uvedenými standardy.

Držitel rozhodnutí o registraci po dohodě s příslušnými orgány členských států před uvedením přípravku na trh uskuteční:

- Školící kurz pro neurochirurgy, který bude zaměřen na minimalizaci rizik a podporu bezpečného a efektivního použití výrobku. Školící kurz se uskuteční ve školících centrech s příslušným oprávněním a prostřednictvím kvalifikovaných školitelů. Tento kurz bude zaměřen na opatření k minimalizaci nežádoucích příhod souvisejících s chirurgickými zákroky prováděnými pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan (především závažných neurologických nežádoucích příhod) s tím, že bude provedeno dostatečné školení o:
  - 
  - a) teorii a hlavních principech chirurgických zákroků prováděných pomocí vizualizace fluorescencí za použití přípravku Gliolan a resekci maligních gliomů, včetně metod jednoznačné identifikace elokventních míst,
  - b) použití fluorescenčního mikroskopu v místě zákroku, včetně případných úskalí jeho použití a identifikace problémů,
  - c) diferenciaci intenzity fluorescence, zachování bezpečných vzdáleností od elokventních oblastí atd.,
  - d) postupech chirurgických zákroků pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan (včetně účasti nejméně na jednom případě, při němž je využit chirurgický zákrok pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan na operačním sále, kde jsou na místě poskytovány instrukce pro použití mikroskopu, nebo je zajištěna demonstrace resekce kontrolované fluorescencí na videu),
  - e) aktuálních znalostech přínosů a rizik cytoredukční chirurgie při léčbě pacientů s maligními gliomy,
  - f) teoretické podstatě akumulace porfyrinu v maligních gliomech,
  - g) technických principech, které jsou podstatou resekci kontrolovaných fluorescencí pomocí přípravku Gliolan,
  - h) jak identifikovat vhodné kandidáty pro resekce kontrolované fluorescencí pomocí přípravku Gliolan,
  - i) jak aplikovat přípravek Gliolan ve správné dávce a načasování, přičemž má být lékařům zdůrazněna důležitost souběžného podávání kortikosteroidů,
  - j) jak identifikovat pacienty ohrožené rizikem neurologických deficitů pomocí resekci kontrolovaných fluorescencí za použití přípravku Gliolan, se zvláštním zaměřením na afázie a další kritické fokální deficity,
  - k) techniky omezení rizik během operačních zákroků (mikrochirurgická technika, neurofyziologické monitorování, volba přístupu) a jak je provádět,
  - l) jak identifikovat fluorescenci k resekci pomocí operačního mikroskopu v praxi na operačním sále,
  - m) přínosy a rizika resekci kontrolovaných fluorescencí pomocí přípravku Gliolan.

Pro kvalifikovaného školitele platí dále uvedené minimální požadavky:

- neurochirurgická atestace podle místních národních požadavků,
- předchozí úspěšná účast na školení nebo v ekvivalentním kursu během studie fáze III,
- zkušenosti s alespoň 20 případy chirurgických zákroků prováděných pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan.

Pro oprávněná školící centra platí dále uvedené minimální požadavky:

- mikroskop upravený pro resekce kontrolované fluorescencí,
- dostatečný počet případů (nejméně 10 pacientů ročně) maligních gliomů (stupně WHO III a IV),
- neurofyziologické monitorovací techniky pro chirurgické zákroky v elokventních oblastech mozku.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gliolan 30 mg/ml prášek pro perorální roztok  
Acidi aminolevulinici hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje acidi aminolevulinici hydrochloridum  
1,17 g, což odpovídá 1,5 g hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA HCl).

Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje 23,4 mg kyseliny 5-aminolevulové, což odpovídá 30 mg  
hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA HCl).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro perorální roztok

1 injekční lahvička  
2 injekční lahvičky  
10 injekčních lahviček

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro perorální podání po rekonstituci.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Použitelnost rekonstituovaného roztoku: 24 hodin při 25°C.



## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Injekční lahvička na jedno použití – zlikvidujte veškerý obsah zbylý po prvním použití.

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Německo

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gliolan 30 mg/ml prášek pro perorální roztok  
Acidi aminolevulinici hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,17 g kyseliny 5-aminolevulové, což odpovídá 1,5 g hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA HCl).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro perorální roztok

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro perorální podání po rekonstituci.  
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Injekční lahvička na jedno použití – zlikvidujte veškerý obsah zbylý po prvním použití.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

medac GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Gliolan 30 mg/ml prášek pro perorální roztok** Acidi aminolevulinici hydrochloridum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Gliolan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Gliolan používat
3. Jak se Gliolan používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Gliolan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Gliolan a k čemu se používá**

Gliolan se používá pro vizualizaci určitých nádorů na mozku (tzv. zhoubných gliomů) při chirurgické operaci nádoru.

Gliolan obsahuje látku, která se nazývá kyselina aminolevulová (5-ALA). 5-ALA se přednostně akumuluje v nádorových buňkách, kde se přeměňuje na další podobnou látku. Když se poté nádor osvítil modrým světlem, tato nová látka vyzařuje červenofialové světlo, které napomáhá lépe vidět, co je normální tkáň a co nádorová tkáň. To chirurgovi pomáhá v odstranění nádoru a zachování zdravé tkáně.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Gliolan používat**

##### **Nepoužívejte Gliolan**

- jestliže jste alergický(á) na 5-ALA nebo na porfyriny,
- v případě známých akutních či chronických typů porfyrie nebo podezření na ně (tzn. dědičné nebo získané poruchy určitých enzymů v cyklu syntézy červeného krevního barviva),
- v případě známého těhotenství nebo podezření na ně.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím Gliolanu se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Po podání tohoto léku **chraňte oči a kůži před působením silného světla** (například přímého slunečního světla nebo jasného bodového vnitřního osvětlení) po dobu 24 hodin.
- Pokud se u vás vyskytuje **srdeční onemocnění** nebo pokud jste srdečním onemocněním trpěli v minulosti, informujte o tom informovat svého lékaře. V tomto případě je třeba tento přípravek používat s opatrností, protože může dojít k poklesu krevního tlaku.

##### **Pacienti s postižením ledvin či jater**

Nebyla provedena žádná hodnocení s pacienty s nedostatečnou činností jater či ledvin. Proto je třeba u takovýchto pacientů tento přípravek podávat s opatrností.

##### **Starší pacienti**

Pro použití u starších pacientů s normální funkcí orgánů nejsou žádné zvláštní pokyny.

### **Děti a dospívající (< 18 let)**

Zkušenosti s používáním přípravku Gliolan u dětí a dospívajících nejsou k dispozici. Proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a Gliolan**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, především o lécích, které mohou vyvolávat kožní problémy, pokud dojde k vystavení kůže silnému světlu (například některé typy léků nazývaných antibiotika), ale také o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu (např. extrakty s obsahem hypericinu neboli třezalkové extrakty). Byl hlášen jeden případ těžkého popálení od slunce trvající 5 dní u pacienta, který užil tento přípravek a extrakt s obsahem hypericinu. Neužívejte žádné takovéto přípravky po dobu 2 týdnů po podání přípravku Gliolan.

Po dobu 24 hodin po užití přípravku Gliolan se vyhněte užití dalších léků, které by mohly poškodit játra.

### **Přípravek Gliolan s jídlem a pitím**

Tento přípravek se obecně užívá pouze jednou, konkrétně 2-4 hodiny před anestezií, pro účely chirurgické operace určitých nádorů na mozku nazývaných gliomy. Alespoň 6 hodin před anestezií nejzte ani nepijte.

### **Těhotenství a kojení**

#### *Těhotenství*

Není známo, zda Gliolan poškozuje nenarozené dítě. Nepoužívejte tento lék, pokud jste těhotná.

#### *Kojení*

Není známo, zda tento přípravek proniká do mateřského mléka. Kojící matky by neměly kojit po dobu 24 hodin po podání tohoto přípravku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Samotný přípravek nemá vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Gliolan používá**

Tento přípravek je prášek, který je třeba před použitím nejprve smíchat s pitnou vodou. Toto vždy provádí lékárník nebo zdravotní sestra, nikoliv vy. Obvyklá dávka je 20 mg 5-ALA HCl na kilogram tělesné hmotnosti. Lékárník nebo zdravotní sestra vypočtou přesnou dávku, kterou potřebujete. Připravený roztok musíte vypít 2-4 hodiny před anestezií.

Pokud se anestezie/operace o několik hodin odloží, nesmějí se podávat další dávky tohoto léku. Pokud se operace odloží o jeden den nebo o několik dní, lze užít 2-4 hodiny před anestezií další dávku tohoto přípravku.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Gliolan, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Gliolan, než jste měl(a), váš lékař rozhodne o veškerých nezbytných opatřeních zabraňujících vzniku potíží, včetně dostatečné ochrany před silným světlem (například před přímým slunečním světlem).

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít Gliolan**

Tento přípravek se podává pouze jednou, v den operace, 24 hodiny před zahájením anestezie. Pokud si zapomenete přípravek vzít během této doby, nedoporučuje se jej užít těsně před začátkem anestezie. V takovém případě je třeba anestezii a operaci odložit alespoň o 2 hodiny, pokud je to možné.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky zahrnují mírné změny v počtu krevních buněk (červené a bílé krvinky, krevní destičky), neurologické poruchy (poruchy postihující nervový systém jako je hemiparéza [částečné ochrnutí jedné strany těla] a tromboembolie (krevní sraženiny, které mohou ucpat krevní cévy). Dalšími často pozorovanými nežádoucími účinky jsou zvracení, pocit na zvracení a mírné zvýšení krevní hladiny některých enzymů (transaminázy, gama-glutamyltransferáza, amyláza) nebo bilirubinu (žlučový pigment produkovaný v játrech rozpadem červeného krevního barviva).

Pokud se u vás vyskytne jakýkoliv problém, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Nežádoucí účinky se dělí do dvou následujících kategorií:

- nežádoucí účinky, které se vyskytnou okamžitě po podání Gliolanu a před anestezí
- kombinované nežádoucí účinky Gliolanu, anestezie a resekce nádoru.

Po užití přípravku Gliolan a před zahájením anestezie může dojít k následujícím nežádoucím účinkům:

**Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby ze 100):**

Nevolnost (pocit na zvracení), snížení krevního tlaku, kožní reakce (například vyrážka připomínající reakci při spálení od slunce).

V kombinaci s anestezí a odstraněním nádoru může dojít k dalším nežádoucím účinkům:

**Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):**

Mírné změny v krevním obrazu (počtu červených a bílých krvinek, destiček) a mírné zvýšení hladiny některých enzymů (transamináz,  $\gamma$ -GT, amylázy) či bilirubinu (žlučový pigment, který se tvoří v játrech rozpadem červeného krevního barviva) v krvi. Tyto změny vrcholí mezi 7-14 dny po zákroku. Během několika týdnů tyto změny zcela vymizí. Pokud dojde k těmto změnám, obvykle nepocítíte žádné příznaky.

**Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby z 10):**

Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, neurologické poruchy (poruchy, které postihují nervovou soustavu, jako je hemiparéza [částečné ochrnutí jedné poloviny těla], afázie [celková nebo částečná ztráta schopnosti používat řeč či řeči rozumět], konvulze [záchvaty] a hemianopsie [slepoty v polovině zorného pole jednoho oka či obou očí] a tromboembolie (krevní sraženiny, které mohou vytvářet překážku v krevních cévách).

**Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby ze 100):**

Snížení krevního tlaku, edém mozku (otok mozku).

**Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby z 10 000) nebo neznámé (četnost výskytu nelze na základě dostupných údajů odhadnout):**

Hypestezie (tj. snížení citlivosti hmatu) a průjem (řidká či vodnatá stolice).

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Gliolan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Roztok po rekonstituci je fyzikálně-chemicky stabilní po dobu 24 hodin při 25°C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Gliolan obsahuje

Léčivou látkou je hydrochlorid kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA HCl). Jedna injekční lahvička obsahuje 1,17 g kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA), což odpovídá 1,5 g 5-ALA HCl.

Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje 23,4 mg 5-ALA, což odpovídá 30 mg 5-ALA HCl.

### Jak Gliolan vypadá a co obsahuje toto balení

Tento přípravek je prášek pro perorální roztok. Prášek je kompaktní, bílé až bělavé barvy. Roztok po rekonstituci je čirá a bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina.

Gliolan se dodává ve skleněných injekčních lahvičkách a v balení po 1 injekční lahvičce, 2 a 10 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Německo

Tel. +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

### Výrobce

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Německo

### Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA**

**PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ  
TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ BUDOU REALIZOVÁNY ČLENSKÝMI  
STÁTY**

## **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ BUDOU REALIZOVÁNY ČLENSKÝMI STÁTY**

Členské státy by měly zajistit splnění všech podmínek nebo omezení ohledně bezpečného a účinného používání léčivého přípravku popsanych níže.

Gliolan by měl být používán pouze neurochirurgy, kteří se zúčastnili školení v souladu s níže uvedenými standardy.

Členský stát se před uvedením přípravku na trh dohodne s držitelem rozhodnutí o registraci na krocích k uskutečnění:

- školení pro neurochirurgy, které bude zaměřeno na minimalizaci rizik a podporu bezpečného a efektivního použití léčivého výrobku. Školení se uskuteční ve školicích centrech s příslušným oprávněním a prostřednictvím kvalifikovaných školitelů. Tento kurz bude zaměřen na opatření k minimalizaci nežádoucích příhod souvisejících s chirurgickými zákroky prováděnými pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan (především závažných neurologických nežádoucích příhod) s tím, že bude provedeno dostatečné školení o:
  - a) teorii a hlavních principech chirurgických zákroků prováděných pomocí vizualizace fluorescencí za použití přípravku Gliolan a resekci maligních gliomů, včetně metod jednoznačné identifikace elokventních míst,
  - b) použití fluorescenčního mikroskopu v místě zákroku, včetně případných úskalí jeho použití a identifikace problémů,
  - c) diferenciaci intenzity fluorescence, zachování bezpečných vzdáleností od elokventních oblastí,
  - d) postupech chirurgických zákroků pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan (včetně účasti nejméně na jednom případě, při němž je využit chirurgický zákrok pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan na operačním sále, kde jsou na místě poskytovány instrukce pro použití mikroskopu, nebo je zajištěna demonstrace resekce kontrolované fluorescencí na videu),
  - e) aktuálních znalostech přínosů a rizik cytoredukční chirurgie při léčbě pacientů s maligními gliomy,
  - f) teoretické podstatě akumulace porfyrinu v maligních gliomech,
  - g) technických principech, které jsou podstatou resekci kontrolovaných fluorescencí pomocí přípravku Gliolan,
  - h) jak identifikovat vhodné kandidáty pro resekce kontrolované fluorescencí pomocí přípravku Gliolan,
  - i) jak aplikovat přípravek Gliolan ve správné dávce a načasování, přičemž má být lékařům zdůrazněna důležitost souběžného podávání kortikosteroidů,
  - j) jak identifikovat pacienty ohrožené rizikem neurologických deficitů pomocí resekci kontrolovaných fluorescencí za použití přípravku Gliolan, se zvláštním zaměřením na afázie a další kritické fokální deficity,
  - k) techniky omezení rizik během operačních zákroků (mikrochirurgická technika, neurofyziologické monitorování, volba přístupu) a jak je provádět,
  - l) jak identifikovat fluorescenci k resekci pomocí operačního mikroskopu v praxi na operačním sále,
  - m) přínosy a rizika resekci kontrolovaných fluorescencí pomocí přípravku Gliolan.

Pro kvalifikovaného školitele platí dále uvedené minimální požadavky:

- neurochirurgická atestace podle místních národních požadavků,
- předchozí úspěšná účast na školení nebo v ekvivalentním kurzu během studie fáze III,
- zkušenosti s alespoň 20 případy chirurgických zákroků prováděných pomocí vizualizace fluorescencí vyvolanou přípravkem Gliolan.

Pro oprávněná školicí centra platí dále uvedené minimální požadavky:

- mikroskop upravený pro resekce kontrolované fluorescencí,
- dostatečný počet případů (nejméně 10 pacientů ročně) maligních gliomů (stupně WHO III a IV),
- neurofyziologické monitorovací techniky pro chirurgické zákroky v eloquentních oblastech mozku.