

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gliolan 30 mg/ml suukaudse lahuse pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 1,17 g 5-aminolevuliinhapet (5-ALA), mis vastab 1,5 g 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriidile (5-ALA HCl).

Valmislahuse 1 ml sisaldab 23,4 mg 5-ALA, mis vastab 30 mg 5-ALA HCl-le.

3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber.

Pulber on valge või valkjas kook.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gliolan on näidustatud täiskasvanud patsientidel pahaloolumulise koe visualiseerimiseks pahaloolumulise glioomi (WHO III ja IV aste) opereerimisel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimit võib kasutada üksnes pahaloolumuliste glioomide opereerimises kogunud ja aju funktsionaalset anatoomiat põhjalikult tundev neurokirurg, kes on läbinud fluorestsentsiga juhivate operatsioonide alase koolituskursuse.

Annustamine

Soovituslik annus on 20 mg 5-ALA HCl kehakaalu kilogrammi kohta.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Kliiniliselt olulise maksa- või neerukahjustusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud. Seepärast peab selle ravimi kasutamisel neil patsientidel olema ettevaatlik.

Eakad patsiendid

Kasutamise kohta eakatel patsientidel, kelle organite funktsioon on normaalne, erijuhised puuduvad.

Lapsed

Gliolan ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Lahust peab manustatama suukaudselt kolm tundi (vahemikus 2...4 tundi) enne anesteesiat. 5-ALA kasutamise muudes tingimustes kui need, mis erinevad kliinilistes uuringutes kasutatud tingimustest, kaasnevad määramatud ohud.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või porfüriinide suhtes.
- Äge või krooniline porfüüria.
- Rasedus (vt lõigud 4.6 ja 5.3)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

5-ALA poolt esilekutsutud ajukoe fluorestsents ei anna teavet koe neuroloogilise funktsiooni kohta. Seepärast tuleb fluorestseeruva koe resektsiooni hoolikalt kaaluda fluorestseeruva koe neuroloogilist funktsiooni.

Eriti ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kelle kasvaja asub vahetult mõne tähtsa neuroloogilise funktsiooni ja olemasolevate koldeliste häirete (nt afaasia, nägemishäired ja parees) läheduses, mis ei parane kortikosteroidraviga. Neil patsientidel on fluorestsentsiga juhitud resektsioon kriitiliste neuroloogiliste häirete riski suurendanud. Olenemata fluorestsentsi astmest tuleb püsida ohutus kauguses, vähemalt 1 cm tähtsatest ajukoore piirkondadest ja ajukoorealustest struktuuridest. Kõikidel patsientidel, kellel on kasvaja tähtsa neuroloogilise funktsiooni läheduses, tuleb rakendada meetmeid selle funktsiooni lokaliseerimiseks kasvaja suhtes enne operatsiooni või operatsiooni ajal, et säilitada ohutut kaugust.

24 tunni jooksul pärast ravimi manustamist tuleb vältida silmade ja naha kokkupuutumist tugevate valgusallikatega (nt operatsioonivalgustus, otsene päikesevalgus või ere koondunud valgus siseruumis).

Tuleb vältida ka samaaegset manustamist teiste potentsiaalselt fototoksiliste ainetega (nt tetratsükliinid, sulfoonamiidid, fluorokinoloonid, hüperitsiini ekstraktid) (vt ka lõik 5.3).

24 tunni jooksul pärast manustamist tuleb vältida teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite kasutamist.

Ravimi kasutamisel olemasoleva südame- ja veresoonkonna haigusega patsientidel peab olema ettevaatlik, sest kirjanduses avaldatud teadete kohaselt on esinenud süstoolse ja diastoolse vererõhu ja kopsuarteri süstoolse ja diastoolse rõhu alanemist ning kopsuveresoonte takistuse vähenemist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsiendid ei tohi kuni 2 nädala jooksul pärast Gliolani manustamist ühegi valgustundlikkust põhjustava ainega kokku puutuda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

5-ALA kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vähesed loomkatsed on näidanud 5-ALA embrüotoksilist toimet patsiendi kokkupuutel valgusega (vt lõik 5.3). Seepärast ei tohi Gliolani kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas 5-ALA või selle metaboliit protoporfüriin IX (PPIX) erituvad rinnapiima. 5-ALA ega PPIX-i eritumist loomade piima ei ole uuritud. Imetamine tuleb katkestada 24 tunniks pärast ravi selle ravimiga.

Fertiilsus

5-ALA mõju kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane. Ravil endal on mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusala kokkuvõte

Pärast käesoleva ravimi kasutamist fluorestsentsiga juhitud glioomi resektsiooniks täheldatud kõrvaltoimed jagunevad kahte järgmisesse rühma:

- vahetud reaktsioonid pärast ravimi suukaudset manustamist enne anesteesia alustamist (= toimeainele omased kõrvaltoimed)
- 5-ALA, anesteesia ja kasvaja resektsiooni ühised toimed (= protseduurile omased kõrvaltoimed).

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on aneemia, trombotsütopeenia, leukotsütoos, neuroloogilised häired ja trombemboolia. Hilisemad sageli täheldatavad kõrvaltoimed on oksendamine, iiveldus ja vere bilirubiinisalduse tõus,alaniinaminotransferaasi taseme tõus, aspartaataminotransferaasi taseme tõus, gammaglutamültransferaasi taseme tõus ja vere amülaasitaseme tõus.

Kõrvaltoimete koondtabel

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($> 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($\leq 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainele omased kõrvaltoimed:

Südame häired	<u>Aeg-ajalt:</u> hüpotensioon
Seedetrakti häired	<u>Aeg-ajalt:</u> iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Aeg-ajalt:</u> valgustundlikkusreaktsioon, fotodermatoos

Protseduurile omased kõrvaltoimed

Protseduuriga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimete ulatus ja sagedus sõltub ajukasvaja asukohast ja tähtsates ajupiirkondades asuva kasvajakoe resektsiooni astmest (vt lõik 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage:</u> aneemia, trombotsütopeenia, leukotsütoos
Närvisüsteemi häired	<u>Sage:</u> neuroloogilised häired (nt hemiparees, afaasia, krampid, hemianopsia) <u>Aeg-ajalt:</u> ajuturse <u>Väga harv:</u> hüpesteesia
Südame häired	<u>Aeg-ajalt:</u> hüpotensioon
Vaskulaarsed häired	<u>Sage:</u> trombemboolia
Seedetrakti häired	<u>Sage:</u> oksendamine, iiveldus <u>Väga harv:</u> diarröa
Maksa ja sapiteede häired	<u>Väga sage:</u> vere bilirubiinisalduse tõus,alaniinaminotransferaasi taseme tõus, aspartaataminotransferaasi taseme tõus,

	gammaglutamüültransferaasi taseme tõus, vere amülaasitaseme tõus
--	--

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ühe ravirühmaga uuringus, milles osales 21 tervet meessoost vabatahtlikku, võis nahaerüteemi esile kutsuda otsene kokkupuude UVA valgusega kuni 24 tundi pärast 5-ALA HCl suukaudset manustamist 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Ühel 21 vabatahtlikust teatati kergest iiveldusest, mis võis olla ravimiga seotud.

Teises ühekeskuselises uuringus manustati pahaloomulise glioomiga 21 patsiendile enne fluorestsentsiga juhitud tuumori resektsiooni 0,2, 2 või 20 mg 5-ALA HCl kehakaalu kilogrammi kohta. Ainus selles uuringus teatatud kõrvaltoime oli üks kerge päikesepõletuse juhtum kõige suurema annusega ravitud patsiendil.

Ühe ravirühmaga uuringus, milles osales pahaloomulise glioomiga 36 patsienti, esines ravimiga seotud kõrvaltoimeid 4 patsiendil (ühel patsiendil kerge diarröa, ühel patsiendil mõõdukas hüpesteesia, ühel patsiendil mõõdukad külmavärinad ja ühel patsiendil arteriaalne hüpotensioon 30 minutit pärast 5-ALA manustamist). Kõik patsiendid said ravimit annuses 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta ja neil sooritati fluorestsentsiga juhitud resektsioon. Järelkontrolli aeg oli 28 päeva.

Võrdlevas avatud III faasi uuringus (MC-ALS.3/GLI) manustati 201 pahaloomulise glioomiga patsiendile 5-ALA HCl annuses 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta ja neist 176 patsiendist sooritati fluorestsentsiga juhitud resektsioon koos sellele järgnenud kiiritusraviga. 173 patsiendile tehti tavapärane resektsioon ravimit manustamata ja sellele järgnenud kiiritusravi. Järelkontrolli aeg oli vähemalt 180 päeva pärast manustamist. Vähemalt võimalikult ravimiga seotud kõrvaltoimeid esines 2/201 (1,0%) patsiendil: kerge oksendamine 48 tundi pärast operatsiooni ja kerge valgustundlikkus 48 tundi pärast uuringu ajal toimunud operatsiooni. Üks patsient sai juhuslikult ravimi üleannuse (1580 mg asemel 3000 mg). Sellel patsiendil tekkinud hingamispuudulikkust raviti ventileerimise kohandamisega ja see kadus täielikult. 5-ALA -ga ravitud patsiendil täheldati maksaensüümide märgatavamalt mõõduvat tõusu ilma kliiniliste sümptomiteta. Maksimaalsed väärtused saavutati 7...14 päeva pärast manustamist. Täheldati amülaasi, üldbilirubiini ja leukotsüütide taseme tõusu, kuid trombotsüütide ja erütrotsüütide taseme langust, kuigi ravirühmade vahel ei olnud statistiliselt olulisi erinevusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ühes kliinilises uuringus manustati teadaoleva südame ja veresoonkonna haigusega 63-aastasele patsiendile juhuslikult 5-ALA HCl ülemäärane annus (1580 mg asemel 3000 mg). Tal tekkis operatsiooni ajal hingamispuudulikkus, mille kõrvaldamiseks kohandati ventileerimist. Pärast operatsiooni oli patsiendil ka näol erüteem. Märgiti, et patsient oli olnud rohkem valguse käes, kui uuringus lubatud. Hingamispuudulikkus ja erüteem kadusid täielikult.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele rakendada toetavaid meetmeid, sealjuures kaitsta patsienti piisavalt tugevate valguseallikate (nt otsese päikesevalguse) eest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: fotodünaamilises ravis kasutatavad antineoplastilised ained, sensibiliseerivad ained, ATC-kood: L01XD04

Toimemehhanism

5-ALA on heemi looduslik biokeemiline eellane, mis metaboliseerub ensümaatiliste reaktsioonide seeria käigus fluorestseeruvateks porfüriinideks, eelkõige PPIX-iks. 5-ALA sünteesi reguleerib negatiivse tagasisidemehhanismi kaudu vaba heemi intratsellulaarne kogum. 5-ALA ülemäärase koguse manustamine pärsib negatiivset tagasisidet ja PPIX akumulereerumist sihtkoos. Nähtava valguse juuresolekul saab teatud kudedes kasutada PPIX fluorestsentsi (fotodünaamilist toimet) fotodünaamiliseks diagnoosimiseks.

Farmakodünaamilised toimed

5-ALA süsteemsel manustamisel tekib rakkude porfüriini metabolismi ülekoormus ja PPIX koguneb mitmesugustesse epiteel- ja vähikudedesse. On tõendatud, et ka pahaloolumulise glioomi kude (WHO III ja IV aste, nt *glioblastoma multiforme*, gliosarkoom või anaplastiline astrotsütoom) sünteesib ja akumulereib porfüriini 5-ALA manustamise toimet. Valgeolluses on PPIX kontsentratsioon oluliselt väiksem kui ajukoos ja kasvajas. Kahjustatud võivad olla ka kasvaja ümbrus ja normaalsed ajuosad. 5-ALA poolt esilekutsutud PPIX moodustumine on siiski pahaloolumulises koes oluliselt suurem kui normaalses ajuosas.

Seevastu madalama astme kasvajate puhul (WHO I ja II aste, nt medulloblastoom, oligodendroglioom) fluorestsentsi pärast toimeaine manustamist ei täheldatud. Aju metastaasides oli fluorestsents ebajärjekindel või puudus.

PPIX akumulereerumine WHO III ja IV astme pahaloolumulistesse glioomidesse on seletatav 5-ALA suurema omastamisega kasvajakoe poolt või muutustega kasvajarakkude hemoglobiini biosünteesis osalevate ensüümide (nt ferrokelataasi) väljumises või aktiivsuses. 5-ALA suurem omastamine on seletatav muu hulgas aju-vere barjääri katkemise, neovaskularisatsiooni suurenemise ja membraantransporterite ülemäärase ekspressiooniga glioomi koes.

Sinise valgusega ($\lambda = 400..410$ nm) ergastatud PPIX on tugevalt fluorestseeruv (maksimaalselt $\lambda = 635$ nm) ja seda võib visualiseerida pärast standardses neurokirurgilises mikroskoobis vajalike muudatuste tegemist.

Tekkivat fluorestsentsi võib liigitada intensiivseks (ühtseks) punaseks fluorestsentsiks (vastab elujõulisele soliidtuumori koele) ja ebamääraseks roosaks fluorestsentsiks (vastab infiltreeruvatele kasvajarakkudele), kuid normaalne ajukude, milles ei ole PPIX-tasemeid suurendatud, peegeldab lillakassinist valgust ja näib sinine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

I/II faasi uuringus, milles osales 21 patsienti, leiti annusetasemete ja kasvajas leitud fluorestsentsi ulatuse ja kvaliteedi vaheline annuse ja efektiivsuse vaheline seos: suuremad 5-ALA annused parandasid kasvaja sisemuse fluorestsentsi kvaliteeti ja ulatust, võrreldes kasvaja sisemuse piirjoontega standardse valge valgusega monotoonisel, mitteväheneval viisil. Suurim annus (20 mg kehakaalu kilogrammi kohta) osutus kõige efektiivsemaks.

Koe fluorestsentsi positiivseks ennustuväärtuseks saadi 84,8% (90%-line usaldusvahemik: 70,7...93,8%). Seda väärtust määratleti kasvajakude suhtes positiivsete patsientide osakaaluga kõikidest nõrga ja tugeva fluorestsentsiga piirkondadest võetud biopsiatest. Tugeva fluorestsentsi puhul oli positiivne ennustuväärtus kõrgem (100,0%; 90% usaldusvahemik: 91,1%...100,0%) kui nõrga fluorestsentsi puhul (83,3%; 90% usaldusvahemik: 68,1%...93,2%). Tulemused põhinesid II faasi uuringul, milles osalenud 33 patsienti said 5-ALA HCl annuses 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Tekkinud fluorestsentsi kasutati pahaloomulise glioomikoe markerina operatsiooni käigus nende kasvajate kirurgilise resektsiooni täiustamiseks.

III faasi uuringus randomiseeriti 349 patsienti, kellel kahtlustati pahaloomulist glioomi, millele saab teha kasvaja kontrastsuse suurendamisega täieliku resektsiooni, pärast 5-ALA HCl manustamist 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta fluorestsentsiga juhitava resektsiooni rühma või valge valgusega traditsioonilise resektsiooni rühma. Suurendatud kontrastsusega kasvaja resektsioon viidi läbi 64% katserühma patsientidest ja 38% kontrollrühma patsientidest ($p < 0,0001$).

Kuue kuu möödumisel kasvaja resektsioonist toimunud visiidiks olid elus ja progresseerumiseta 20,5% 5-ALA ravi saanud patsientidest ja 11% tavapärase operatsiooni läbi teinud patsientidest. See vahe oli hii-ruut-testi põhjal statistiliselt oluline ($p = 0,015$).

Üldise elulemuse olulist suurenemist selles uuringus ei täheldatud, kuid uuringu eesmärk ei olnud seda vahet kindlaks määrata.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised omadused

Ravim lahustub hästi vesilahustes. 5-ALA ei ole pärast allaneelamist ise fluorestseeruv, kuid ta seotakse kasvajakoe poolt (vt lõik 5.1) ning metaboliseeritakse intratsellulaarselt fluorestseerivateks porfüriinideks, valdavalt PPIX-iks.

Imendumine

5-ALA imendub joodava lahusega kiiresti ja täielikult ning 5-ALA maksimaalsed plasmatasemed saavutatakse 0,5...2 tundi pärast 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta suukaudset manustamist. Plasmatasemete algväärtused taastuvad 24 tundi pärast suukaudse annuse manustamist 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Toidu mõju ei ole uuritud, sest seda ravimit manustatakse tavaliselt tühja kõhuga enne anesteesia kasutamist.

Jaotumine ja biotransformatsioon

5-ALA-d seovad eelkõige maks, neerud, endoteel ja nahk, samuti pahaloomulised glioomid (WHO III ja IV aste) ning metaboliseerivad selle fluorestseerivaks PPIX-ks. PPIX maksimaalne tase vereplasmas saavutatakse nelja tunni möödumisel 5-ALA HCl suukaudsest manustamisest 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Järgmise 20 tunni jooksul PPIX plasmatasemed kiiresti vähenevad ja 48 tundi pärast manustamist ei ole need enam avastatavad. Soovitusliku suukaudse annuse korral 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta on kasvaja ja normaalse ajuosa fluorestseerumise suhe tavaliselt kõrge ja annab selge kontrasti kasvajakoe visuaalseks vaatlemiseks lillakassinise valguse all vähemalt 9 tunni vältel.

Peale kasvajakoe teatati ka soonkestapõimiku nõrgast fluorestseerumisest. 5-ALA-d omastavad ja metaboliseerivad PPIX-ks ka muud koed, nt maks, neerud või nahk (vt lõik 4.4). 5-ALA seundumine plasmavalguga ei ole teada.

Eritumine

5-ALA elimineerub kiiresti, selle lõplik poolväärtusaeg on 1–3 tundi. Ligikaudu 30% suukaudselt manustatavast annusest 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta eritub 12 tunni jooksul muutumatul kujul uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

5-ALA väärtuste AUC_{0-inf} on selle ravimi erinevate suukaudsete annustega annusest sõltuvalt proportsionaalne.

Neeru- või maksakahjustus

5-ALA farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirte, rottide ja koertega viidi läbi standardsed farmakoloogilise ohutuse katsed valguse eest kaitsmisega. 5-ALA manustamine seedetrakti ja kesknärvisüsteemi funktsiooni ei mõjuta. Salureesi vähest tõusu ei saa välistada.

Suurte 5-ALA annuste ühekordne manustamine hiirtele või rottidele andis mittespetsiifilisi leide talumatuse kohta ilma makroskoopiliste häireteta ja ilma viivitusega ilmneva toksilisuse nähtudeta. Rottidel ja koertel läbi viidud korduva annusega toksilisuseuuringud näitasid annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, mis tekitavad sapiteedes histoloogilisi muutusi (14-päevasel paranemisperioodil pöördumatud), mööduvat transaminaaside, LDH, üldbilirubiini, üldkolesterooli, kreatiniini ja urea taseme tõusu ja oksendamist (ainult koertel). Anesteesiaga koeral ilmnisid suuremate annuste puhul süsteemse toksilisuse nähud (südame ja veresoonkonna ja respiratoorsed parameetrid): 45 mg kehakaalu kilogrammi kohta intravenoosselt vähendas veidi perifeerset arteriaalset vererõhku ja süstoolset vasaku vatsakese rõhku. Viie minuti möödumisel manustamisest algtasemed taastusid. Täheldatud südame ja veresoonkonnaga seotud nähte seostatakse intravenoosse manustamisest.

Pärast 5-ALA -ga ravimist *in vitro* ja *in vivo* täheldatud fototoksilisus on selgelt tihedalt seotud PPIX sünteesi annusest ja ajast sõltuva indutseerimisega kiirritatud rakkudes või kudedes. Täheldatakse rasurakkude hävimist, koldelist epidermise nekroosi mööduva ägeda põletikuga ja hajusate reaktiivsete muutustega keratinotsüütides ning pärisnaha mööduvat sekundaarset turset ja põletikku. Valgusega kokkupuutunud nahk paranes täielikult, välja arvatud karvanääpsude arvu püsiv vähenemine. Seepärast on soovitatav kasutada vähemalt 24 tunni jooksul pärast selle ravimi manustamist üldisi meetmeid silmade ja naha valguse eest kaitsmiseks.

Kuigi 5-ALA mõju kohta reproduktsioonile ja arengule ei ole otsustava tähtsusega uuringuid läbi viidud, võib järeldada, et 5-ALA esilekutsutud porfüriini süntees võib tekitada hiirte, rottide ja kanatibude loodetel embrüotoksilisust ainult otsesel samaaegsel kokkupuutumisel valgusega. Seepärast ei tohi seda ravimit kasutada raseduse ajal. Rottide ravimine 5-ALA ülemäärase ühekordse annusega kahjustas pöördvalt isasloomade viljakust kahe nädala vältel pärast annustamist.

Enamik pimedas läbi viidud genotoksilisuse uuringutest ei näita 5-ALA genotoksilist potentsiaali. See ühend võib fotogenotoksilisust esile kutsuda pärast järgnevat kiirritust või valgusega kokkupuutumist, mis on selgelt seotud porfüriini sünteesi esilekutsumisega.

Pikaajalisi kantserogeensuse uuringuid *in vivo* ei ole läbi viidud. Kuid näidustust arvestades ei tarvitse ühekordne suukaudne ravi 5-ALA-ga tõsise potentsiaalse kantserogeensuseriskiga seonduda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Valmislahus

Valmislahus püsib temperatuuril 25°C füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilsena 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu II tüüpi klaasist, butüülkummist korgiga viaal, mis sisaldab 1,5 g pulbrit lahustamiseks 50 ml joogivees.

Pakendi suurused: 1, 2 ja 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Suukaudse lahuse valmistamiseks lahustatakse ühes viaalis sisalduv pulbrikogus 50 ml joogiveega. Valmislahus on selge ja värvitu kuni kollakas vedelik.

Gliolan on ainult ühekordselt kasutatav – pärast esmakordselt kasutamist järelejäänud sisu tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Tel. +49 4103 8006 0

Faks: +49 4103 8006 100

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/413/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07/09/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12/09/2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riski juhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Gliolani tohivad kasutada ainult need neurokirurgid, kes on teinud läbi koolituse vastavalt allpool üksikasjalikult kirjeldatud standarditele.

Kokkuleppel liikmesriikide pädevate asutustega rakendab tootmisloa hoidja enne ravimipartii kasutamiseks vabastamist järgmisi meetmeid:

- neurokirurgide koolitus, mille sihiks on riski minimeerimine ja meditsiinitoote ohutu ja tõhusa kasutuse tagamine. Koolitus leiab aset kvalifitseeritud koolituskeskuses ja seda viivad läbi kvalifitseeritud koolitajad. Kursus koosneb meetmetest, mille sihiks on minimeerida Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgiaga seotud kõrvaltoimeid (eriti raskekujulisi neuroloogilisi kõrvaltoimeid) läbi piisava koolituse järgmistel teemadel:
 - a) Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgia ja pahaloomulise glioomi reseksiooni teooria ning põhiprintsiibid, sh elutähtsate ajupiirkondade identifitseerimise meetodid;
 - b) kohapeal antavad juhised fluorestsents-mikroskoobi kasutamise kohta, k.a komistuskivid ja probleemide äratundmine;
 - c) fluorestsentsi intensiivsuse eristamine, ohutu kauguse hoidmine tähtsatest piirkondadest jm;
 - d) Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgia harjutamine (sh osalemine vähemalt ühel Gliolan-fluorestsents-juhitud operatsioonil operatsioonitoas koos kohapeal antavate juhistega fluorestsents-mikroskoobi kasutamise kohta või fluorestsents-juhitud reseksiooni videodemonstratsioon);
 - e) praegused arusaamad tsütoreduktiivkirurgia kasust ja ohtudest pahaloomulise glioomiga patsiendi ravis;
 - f) teoreetiline alus porfüriini kuhjumisele pahaloomulistes glioomides;
 - g) Gliolani kasutamisega fluorestsents-juhitud reseksioonide tehnilised põhimõtted;
 - h) kuidas teha kindlaks sobivaid kandidaate fluorestsents-juhitud reseksiooniks Gliolani kasutamisega;
 - i) kuidas manustada Gliolani õiges annuses ja õigel ajal ning mõista samaaegse kortikosteroidravi olulisust;
 - j) kuidas teha kindlaks neuroloogilise puude tekkeohuga patsiente Gliolan-fluorestsents-juhitud reseksioonide kasutamisel, pöörates erilist tähelepanu afaasiale ja teistele kriitilise tähtsusega koldelistele neuroloogilistele puuetele;
 - k) intraoperatiivse riski vähendamise tehnikad (mikrokirurgiline tehnika, neurofüsioloogiline jälgimine, juurdepääsu valik) ja nende rakendamine;
 - l) kuidas operatsioonimikroskoobi kaudu ära tunda resetseeritavat fluorestsentsi vahetu praktilise kogemuse käigus operatsioonitoas;
 - m) Gliolani kasutava fluorestsents-juhitud reseksiooni kasu ja ohud.

Miinimumnõuded kvalifitseeritud koolitajale on järgmised:

- kohaliku või riikliku pädevustunnistusega neurokirurg;
- varasem tulemuslik osavõtt koolituskursusest või III faasi uuringu käigus läbitud samaväärsest kursusest;
- vähemalt 20 juhul põhinev kogemus Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgias.

Miinimumnõuded kvalifitseeritud koolituskeskusele on järgmised:

- fluorestsents-juhitud reseksiooniks modifitseeritud mikroskoop;
- piisav (vähemalt 10 patsienti aastas) pahaloomuliste glioomide (WHO III ja IV staadiumi kasvaja) juhtumite sagedus;
- elutähtsate ajupiirkondade kirurgias rakendatavad neurofüsioloogilise jälgimise tehnikad.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gliolan 30 mg/ml suukaudse lahuse pulber
5-aminolevuliinhappe vesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 1,17 g 5-aminolevuliinhapet, mis vastab 1,5 g 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriidile (5-ALA HCl).

Valmislahuse 1 ml sisaldab 23,4 mg 5-aminolevuliinhapet, mis vastab 30 mg 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriidile (5-ALA HCl).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse lahuse pulber

1 vial
2 viaali
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudseks kasutamiseks pärast lahustamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Valmislahuse kõlblikkusaeg: 24 tundi 25°C juures.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ühekordselt kasutatav viaal – pärast esmakordselt kasutamist järelejäänud sisu tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjäendus Braille mitte lisamiseks.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gliolan 30 mg/ml suukaudse lahuse pulber
5-aminolevuliinhappe vesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1,17 g 5-aminolevuliinhapet, mis vastab 1,5 g 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriidile (5-ALA HCl).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse lahuse pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudseks kasutamiseks pärast lahustamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ühekordselt kasutatav viaal – pärast esmakordselt kasutamist järelejäänud sisu tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Gliolan 30 mg/ml suukaudse lahuse pulber 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gliolan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gliolani võtmist
3. Kuidas Gliolani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gliolani säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gliolan ja milleks seda kasutatakse

Gliolani kasutatakse teatavate ajukasvajate (pahaloomuliste glioomide) visualiseerimiseks kasvaja opereerimise ajal.

Gliolan sisaldab ainet, mida nimetatakse aminolevuliinhappeks (5-ALA). 5-ALA-d omastavad paremini kasvajakud, milles see muundub teiseks sarnaseks aineks. Kui kasvaja seejärel sinise valguse alla panna, helendab see uus aine punakaslilla tooniga, mis aitab paremini näha, milline on normaalne kude ja milline kasvajakude. See aitab kirurgil eemaldada kasvajat täielikumalt, säästes tervet kudet.

2. Mida on vaja teada enne Gliolani võtmist

Ärge võtke Gliolani:

- kui olete 5-ALA või porfüriinide suhtes allergiline;
- kui teil on teadaolev äge või krooniline porfüüria (s.t teatavate punase verepigmenti sünteesis osalevate ensüümide pärilikud või omandatud häired) või selle kahtlus;
- kui olete rase või kahtlustate rasedust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Gliolani võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- 24 tunni jooksul pärast ravimi manustamist **kaitske silmi ja nahka tugeva valguse eest** (näiteks otsene päikesevalgus või ere koondunud valgus siseruumis).
- Kui teil on või on olnud **südamehaigus**, rääkige sellest arstile. Sellisel juhul tuleb olla ravimi kasutamisel ettevaatlik, sest see võib teie vererõhku alandada.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Maksa- või neerufunktsiooni häiretega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud. Seepärast peab selle ravimi kasutamisel neil patsientidel olema ettevaatlik.

Eakad patsiendid

Kasutamise kohta eakatel patsientidel, kelle organite funktsioon on normaalne, erijuhised puuduvad.

Lapsed ja noorukid (< 18 aastat)

Gliolani lastel ja noorukitel kasutamise kogemus puudub. Seepärast ei ole seda ravimit soovitatav selles vanuserühmas kasutada.

Muud ravimid ja Gliolan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti ravimeid, mis võivad tekitada tugevate valgusallikate mõjul nahaprobleeme (näiteks mõnda liiki ravimid, mida nimetatakse antibiootikumideks), aga ka ilma retseptita ostetud ravimeid (näiteks hüperitsiini ehk naistepuna ekstraktid). Ühel juhul on teatatud 5 päeva püsinud raskest päikesepõletusest patsiendil pärast selle ravimi manustamist koos hüperitsiini ekstraktiga. Neid ravimeid ei tohi kasutada kuni 2 nädala jooksul pärast Gliolani kasutamist. 24 tunni jooksul pärast Gliolani võtmist vältige teiste ravimite kasutamist, mis võivad maksa kahjustada.

Gliolan koos toidu ja joogiga

Ravimit kasutatakse tavaliselt ainult ühel korral, nimelt 2...4 tundi enne anesteasiat glioomiks nimetatava ajukasvaja kirurgiliseks raviks. Vähemalt 6 tundi enne anesteesiati ei tohi süüa ega juua.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Ei ole teada, kas Gliolan kahjustab sündimata last. Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal.

Imetamine

Ravimi imendumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. 24 tunni jooksul pärast ravi selle ravimiga ei tohi last imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravim ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Gliolani võtta

Ravim on pulber, mis tuleb enne kasutamist joogiveega segada. Seda teeb alati apteeker või õde, mitte teie ise. Tavaline annus on 20 mg 5-ALA HCl kehakaalu kilogrammi kohta. Apteeker või õde arvutab täpse teile vajaliku annuse. Valmistatud lahuse peate ära jooma 2...4 tundi enne anesteesiati.

Kui anesteesia ja operatsioon mõne tunni võrra hilinevad, ei tohi selle ravimi täiendavaid annuseid manustada. Kui operatsioon hilineb ühe või mitme päeva võrra, võib 2...4 tundi enne anesteesiati võtta selle ravimi uue annuse.

Kui te võtate Gliolani rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem Gliolani kui ette nähtud, rakendab teie arst vajaduse korral meetmeid probleemide vältimiseks, sealjuures teie piisavaks kaitsmiseks tugeva valguse (näiteks otsese päikesevalguse) eest.

Kui te unustate Gliolani võtta

Ravimit manustatakse ainult ühel korral, operatsioonipäeval 2...4 tundi enne anesteesia algust. Kui olete unustanud ravimit sel ajavahemikul võtta, ei ole soovitatav seda vahetult enne narkoosi algust võtta. Sellisel juhul tuleb narkoos ja operatsioon võimaluse korral vähemalt 2 tunniks edasi lükata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekri.

4. Võimaliku kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on kerged muutused vererakkude arvus (punased ja valged verelibled, trombotsüüdid), neuroloogilised häired (närvisüsteemi mõjutavad häired, näiteks hemiparees [ühe kehapoole osaline halvatus]) ja trombemboolia (vereklombid, mis võivad veresooni ummistada). Hilisemad sageli esinevad kõrvaltoimed on oksendamine, iiveldustunne ja teatavate ensüümide (transaminaasid, γ -GT, amülaas) või bilirubiini (maksas punase verepigmenti lagunemise tulemusena tekkiv sapipigment) tasemete vähenemine tõus veres,

Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil on mingeid kaebusi.

Kõrvaltoimed jagatakse kahte järgnevasse kategooriasse:

- pärast Gliolani võtmist ja enne anesteesiat otsekohe ilmnevad kõrvaltoimed,
- Gliolani, anesteesia ja kasvaja reseksiooni ühised kõrvaltoimed.

Pärast Gliolani võtmist ja enne anesteesia algust võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 100-st):

iiveldus, vererõhu langus, nahareaktsioonid (näiteks lööve, päikesepõletuse sarnane).

Koos anesteesia ja kasvaja kirurgilise eemaldamisega võivad tekkida täiendavad kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

kerged vererakkude arvu muutused (punased ja valged verelibled, trombotsüüdid) ja teatavate ensüümide (transaminaasid, γ -GT, amülaas) või bilirubiini (maksas punase verepigmenti lagunemise tulemusena tekkiv sapipigment) tasemete vähenemine tõus veres.

Need muutused on maksimaalsed 7...14 päeva möödumisel operatsioonist. Muutused kaovad täielikult mõne nädala jooksul. Sellised muutused teil tavaliselt sümptomeid ei tekita.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 100-st, kuid vähem kui 1 patsiendil 10-st):

iiveldus, oksendamine, neuroloogilised häired (närvisüsteemi mõjutavad häired, näiteks hemiparees (ühe kehapoole osaline halvatus), afaasia (kõnelemisvõimetu või kõnest arusaamise võime täielik või osaline kaotus), krampid ja hemianopsia (ühe või mõlema silma poole nägemisvälja kadu)) ja trombemboolia (vereklombid, mis võivad veresooni ummistada).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 100-st):

vererõhu langus, ajuturse.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 10 000-st) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

hüpesteesia (s.t puuetundlikkuse vähenemine) ja diarröa (kõhulahtisus).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gliolani säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on temperatuuril 25 °C füüsiliselt ja keemiliselt stabiilne 24 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gliolan sisaldab

Toimeaine on 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriid (5-ALA HCl). Üks viaal sisaldab 1,17 g 5-aminolevuliinhapet (5-ALA), mis vastab 1,5 g 5-ALA HCl-le.

Valmislahuse 1 ml sisaldab 23,4 mg 5-ALA, mis vastab 30 mg 5-ALA HCl-le.

Kuidas Gliolan välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on suukaudse lahuse pulber. Pulber on valge või valkjaskook. Valmislahus on selge ja värvitu kuni kollakas vedelik.

Gliolani pakendis on 1, 2 või 10 klaasviaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Tel. + 49 4103 8006-0

Faks: + 49 4103 8006-100

Tootja

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

LISA

**TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT
KASUTAMIST, ELLUVIIMISEKS LIIKMESRIIKIDES**

TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST, ELLUVIIMISEKS LIIKMESRIIKIDES

Gliolani tohivad kasutada ainult need neurokirurgid, kes on teinud läbi koolituse vastavalt allpool üksikasjalikult kirjeldatud standarditele.

Kokkuleppel liikmesriikide pädevate asutustega rakendab tootmisloa hoidja enne ravimipartii kasutamiseks vabastamist järgmisi meetmeid:

- neurokirurgide koolitus, mille sihiks on riski minimeerimine ja meditsiinitoote ohutu ja tõhusa kasutuse tagamine. Koolitus leiab aset kvalifitseeritud koolituskeskuses ja seda viivad läbi kvalifitseeritud koolitajad. Kursus koosneb meetmetest, mille sihiks on minimeerida Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgiaga seotud kõrvaltoimeid (eriti raskekujulisi neuroloogilisi kõrvaltoimeid) läbi piisava praktilise koolituse järgmistel teemadel:
 - a) Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgia ja pahaloolumulise glioomi reseksiooni teooria ning põhiprintsiibid, sh elutähtsate ajupiirkondade identifitseerimise meetodid;
 - b) kohapeal antavad juhised fluorestsents-mikroskoobi kasutamise kohta, k.a komistuskivid ja probleemide äratundmine;
 - c) fluorestsentsi intensiivsuse eristamine, ohutu kauguse hoidmine tähtsatest piirkondadest;
 - d) Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgia harjutamine (sh osalemine vähemalt ühel Gliolan-fluorestsents-juhitud operatsioonil operatsioonitoas koos kohapeal antavate juhistega fluorestsents-mikroskoobi kasutamise kohta või fluorestsents-juhitud reseksiooni videodemonstratsioon);
 - e) praegused arusaamad tsütoreduktiivkirurgia kasust ja ohtudest pahaloolumulise glioomiga patsiendi ravis;
 - f) teoreetiline alus porfüriini kuhjumisele pahaloolumulises glioomis;
 - g) Gliolani kasutamisega fluorestsents-juhitud reseksioonide tehnilised põhimõtted;
 - h) kuidas teha kindlaks sobivaid kandidaate fluorestsents-juhitud reseksiooniks Gliolani kasutamisega;
 - i) kuidas manustada Gliolani õiges annuses ja õigel ajal ning mõista samaaegse kortikosteroidravi olulisust;
 - j) kuidas teha kindlaks neuroloogilise puude tekkeohuga patsiente Gliolan-fluorestsents-juhitud reseksioonide kasutamisel, pöörates erilist tähelepanu afaasiale ja teistele kriitilise tähtsusega koldelistele neuroloogilistele puuetele;
 - k) intraoperatiivse riski vähendamise tehnikad (mikrokirurgiline tehnika, neurofüsioloogiline jälgimine, juurdepääsu valik) ja nende rakendamine;
 - l) kuidas operatsioonimikroskoobi kaudu ära tunda resetseeritavat fluorestsentsi vahetu praktilise kogemuse käigus operatsioonitoas;
 - m) Gliolani kasutava fluorestsents-juhitud reseksiooni kasu ja ohud.

Miinimumnõuded kvalifitseeritud koolitajale on järgmised:

- kohaliku või riikliku pädevustunnistusega neurokirurg;
- varasem tulemuslik osavõtt koolituskursusest või III faasi uuringu käigus läbitud samaväärsest kursusest;
- vähemalt 20 juhul põhinev kogemus Gliolan-fluorestsents-juhitud kirurgias.

Miinimumnõuded kvalifitseeritud koolituskeskusele on järgmised:

- fluorestsents-juhitud reseksiooniks modifitseeritud mikroskoop;
- piisav (vähemalt 10 patsienti aastas) pahaloolumuliste glioomide (WHO III ja IV staadiumi kasvaja) juhtumite sagedus;
- elutähtsate ajupiirkondade kirurgias rakendatavad neurofüsioloogilise jälgimise tehnikad.