

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gliolan 30 mg/ml prašak za oralnu otopinu.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1,17 g 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA), što odgovara 1,5 g klorida 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA HCl).

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 23,4 mg 5-ALA, što odgovara 30 mg 5-ALA HCl.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.

Prašak je u obliku bijelog do gotovo bijelog kolačića.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gliolan je indiciran u odraslih bolesnika za vizualizaciju zloćudnog tkiva tijekom kirurškog liječenja zloćudnog glioma (stupanj III i IV prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji [SZO]).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek smiju primjenjivati samo iskusni neurokirurzi koji su dobro svladali kirurgiju zloćudnih glioma i detaljno poznaju funkcionalnu anatomiju mozga te su završili tečaj usavršavanja iz fluorescencijski navođene kirurgije.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 20 mg 5-ALA HCl po kilogramu tjelesne težine.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s klinički značajnim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Stoga ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u takvih bolesnika.

Stariji bolesnici

Nema posebnih uputa za primjenu ovog lijeka u starijih bolesnika s normalnom funkcijom organa.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Gliolana u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Otopinu treba primijeniti peroralno, 3 sata (u rasponu od 2 do 4 sata) prije anestezije. Primjena 5-ALA u uvjetima drugačijim od onih u kliničkim ispitivanjima nosi sa sobom izvjesni rizik.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili porfirine.
- Akutni ili kronični oblici porfirije.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fluorescencija moždanog tkiva inducirana pomoću 5-ALA ne daje podatke o neurološkoj funkciji toga tkiva. Stoga resekcija fluorescirajućeg tkiva treba biti pažljivo odmjerena naspram neurološke funkcije fluorescirajućeg tkiva.

Posebna je pozornost nužna u bolesnika s tumorom u neposrednoj blizini važnog neurološkog centra i s već postojećim žarišnim ispadima (npr. afazijom, smetnjama vida i parezom) koji se ne poboljšavaju unatoč terapiji kortikosteroidima. Utvrđeno je da je u ovih bolesnika resekcija uz pomoć fluorescencije povezana s povišenim rizikom od kritičnih neuroloških ispada. Potrebno je zadržati najmanje 1 cm sigurne udaljenosti od elokventnih kortikalnih područja i subkortikalnih struktura bez obzira na stupanj fluorescencije.

U svih bolesnika s tumorom u blizini važnih funkcionalnih centara mozga potrebno je poduzeti bilo preoperacijske bilo intraoperacijske mjere radi utvrđivanja položaja tumora u odnosu na funkcionalni centar kako bi se zadržala sigurna udaljenost.

Nakon primjene ovog lijeka potrebno je tijekom 24 sata izbjegavati izlaganje očiju i kože izvorima jakog svjetla (npr. operacijskim lampama, izravnom sunčevom svjetlu ili jakoj i fokusiranoj umjetnoj rasvjeti).

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu drugih potencijalno fototoksičnih tvari (npr. tetracikline, sulfonamide, fluorokinolone, ekstrakte hipericina) (vidjeti također dio 5.3).

Primjenu drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova treba izbjegavati 24 sata od primjene ovog lijeka.

Ovaj lijek treba primijeniti s oprezom u bolesnika s već postojećom kardiovaskularnom bolešću, jer postoje podaci u literaturi da on snižava sistolički i dijastolički sistemski krvni tlak, sistolički i dijastolički tlak u plućnoj arteriji, kao i plućni vaskularni otpor.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nakon primjene Gliolana bolesnici se ne bi smjeli izlagati nikakvoj fotosenzibilizirajućoj tvari tijekom iduća 2 tjedna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni 5-ALA u trudnica ograničeni. Neka ograničena ispitivanja na životinjama ukazuju na embriotoksično djelovanje 5-ALA kod izlaganja svjetlu (vidjeti dio 5.3). Stoga se Gliolan ne smije primijenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se 5-ALA ili njegov metabolit protoporfirin IX (PPIX) u majčino mlijeko. Izlučivanje 5-ALA ili PPIX mlijekom nije ispitano na životinjama. Dojenje bi trebalo prekinuti tijekom 24 sata od primjene ovog lijeka.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju 5-ALA na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije značajno, jer će sam kirurški zahvat utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave primijećene nakon primjene ovog lijeka radi resekcije glioma uz pomoć fluorescencije dijele se u sljedeće dvije kategorije:

- neposredna reakcija koja se događa nakon peroralne primjene ovog lijeka prije anestezije (= nuspojave specifične za djelatnu tvar)
- kombinirani učinci 5-ALA, anestezije i resekcije tumora (= nuspojave specifične za postupak).

Najozbiljnije nuspojave uključuju anemiju, trombocitopeniju, leukocitozu, neurološke poremećaje i tromboemboliju. Nadalje, često primijećene nuspojave su povraćanje, mučnina, porast razine bilirubina u krvi, alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, gama glutamiltransferaze i amilaze u krvi.

Tablični prikaz nuspojava

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojave specifične za djelatnu tvar:

Srčani poremećaji	<u>Manje često:</u>	hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	<u>Manje često:</u>	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Manje često:</u>	fotosenzitivna reakcija, fotodermatoza

Nuspojave povezane s postupkom

Opseg i učestalost neuroloških nuspojava povezanih s postupkom ovise o lokalizaciji tumora mozga i stupnju resekcije tumorskog tkiva u elokventnim područjima mozga (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često:</u>	anemija, trombocitopenija, leukocitoza
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često:</u>	neurološki poremećaji (npr. hemipareza, afazija, konvulzije, hemianopsija)
	<u>Manje često:</u>	edem mozga
	<u>Vrlo rijetko:</u>	hipoestezija
Srčani poremećaji	<u>Manje često:</u>	hipotenzija
Krvožilni poremećaji	<u>Često:</u>	tromboembolija
Poremećaji probavnog sustava	<u>Često:</u>	povraćanje, mučnina
	<u>Vrlo rijetko:</u>	proljevi

Poremećaji jetre i žuči	<u>Vrlo često:</u> povišen bilirubin u krvi, povišena alanin-aminotransferaza, povišena aspartat-aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza, povišena amilaza u krvi
-------------------------	--

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanju koje je uključivalo samo jednu skupinu od 21 zdravog dobrovoljca muškog spola pojava eritema na koži nakon izravnog izlaganja UV-A svjetlu mogla je biti izazvana do 24 sata nakon peroralne primjene 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA HCl. Nuspojava na lijek u obliku blage mučnine pojavila se u jednog od 21 dobrovoljca.

U drugom ispitivanju provedenom u jednom centru, 21 bolesnik s zloćudnim gliomom primio je 0,2, 2 ili 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA HCl, nakon čega je slijedila resekcija tumora uz pomoć fluorescencije. Jedina primijećena nuspojava u tom ispitivanju bio je jedan slučaj blage sunčane opekline u bolesnika koji je primio najvišu dozu.

U ispitivanju koje je uključivalo samo jednu skupinu od 36 bolesnika s zloćudnim gliomom, nuspojave na lijek su primijećene u 4 bolesnika (blagi proljev u jednog, umjerena hipoestezija u drugog, umjerena groznica u trećeg i arterijska hipotenzija 30 minuta nakon primjene 5-ALA u četvrtog bolesnika). Svi su bolesnici primili lijek u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine i podvrgnuti resekciji tumora uz pomoć fluorescencije. Razdoblje praćenja iznosilo je 28 dana.

U fazi III usporednog, otvorenog ispitivanja (MC-ALS.3/GLI), 201 bolesnik s malignim gliomom primio je 5-ALA HCl u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine i 176 od njih podvrgnuto je resekciji tumora uz pomoć fluorescencije nakon koje je slijedila radioterapija. U 173 bolesnika proveden je standardni postupak resekcije tumora bez primjene ovog lijeka nakon čega je slijedila radioterapija. Razdoblje praćenja uključivalo je najmanje 180 dana nakon primjene lijeka. Nuspojave za koje postoji moguća povezanost s primjenom lijeka zabilježene su u 2 od 201 (1,0 %) bolesnika: blago povraćanje 48 sati nakon kirurškog postupka i blaga foto-osjetljivost 48 sati nakon ispitivanog kirurškog postupka. Jedan je bolesnik slučajno primio preveliku dozu lijeka (3000 mg umjesto 1580 mg). Respiratorna insuficijencija zabilježena u ovog bolesnika liječena je prilagodbom ventilacije i u potpunosti se povukla. Značajnije prolazno povišenje jetrenih enzima, bez kliničkih simptoma, primijećeno je u bolesnika koji su primili 5-ALA. Vršne vrijednosti dostignute su između 7. i 14. dana nakon primjene lijeka. Primijećeno je povišenje razine amilaze, ukupnog bilirubina i broja leukocita, ali sniženje broja trombocita i eritrocita, međutim razlika između različito liječenih skupina nije bila statistički značajna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkog ispitivanja 63-godišnjem bolesniku s poznatom kardiovaskularnom bolešću slučajno je dana prekomjerna doza 5-ALA HCl (3000 mg umjesto 1580 mg). Tijekom kirurškog postupka bolesnik je razvio respiratornu insuficijenciju koja je liječena prilagodbom ventilacije. U istog se bolesnika nakon kirurškog postupka pojavio eritem lica. Ustanovljeno je da je bolesnik bio izložen svjetlu više nego li je to bilo dopušteno samim ispitivanjem. Respiratorna insuficijencija i eritem u potpunosti su se povukli.

U slučaju predoziranja, po potrebi treba osigurati potporne mjere, uključujući zadovoljavajuću zaštitu od jakih svjetlosnih izvora (npr. izravnog sunčevog svjetla).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, senzibilizirajuća sredstva za primjenu u fotodinamičkoj terapiji, ATK oznaka: L01XD04

Mehanizam djelovanja

5-ALA je prirodni biokemijski prekursor hema koji se metabolizira nizom enzimskih reakcija do fluorescerirajućih porfirina, naročito porfirina PPIX. Sinteza 5-ALA regulirana je intracelularnim nakupljanjem slobodnog hema mehanizmom negativne povratne sprege. Primjenom viška egzogenog 5-ALA izbjegava se kontrola negativnom povratnom spregom te se PPIX nakuplja u ciljnom tkivu. U prisutnosti vidljivog svjetla fluorescencija PPIX-a (fotodinamički učinak) u određenim ciljnim tkivima može se koristiti za fotodinamičku dijagnostiku.

Farmakodinamički učinci

Sistemska primjena 5-ALA rezultira opterećenjem staničnog metabolizma porfirina i nakupljanjem PPIX-a u različitim epitelima i tumorskom tkivu. Utvrđeno je da tkivo zloćudnog glioma (stupnja III i IV prema SZO-u, npr. glioblastoma multiforme, gliosarkom ili anaplastički astroцитom) također može sintetizirati i nakupljati porfirine kao odgovor na primjenu 5-ALA. Koncentracija PPIX-a značajno je niža u bijeloj tvari nego li u moždanoj kori i tumoru. Tkivo koje okružuje tumor i zdravo moždano tkivo također mogu biti zahvaćeni. Ipak, stvaranje PPIX-a inducirano pomoću 5-ALA značajno je veće u malignom nego u zdravom moždanom tkivu.

Nasuprot ovome, kod tumora nižeg stupnja (stupanj I i II prema SZO-u, npr. meduloblastom, oligodendrogliom) nije primijećena fluorescencija nakon primjene djelatne tvari. Kod moždanih metastaza fluorescencija se nije dosljedno pojavljivala ili je uopće nije bilo.

Fenomen nakupljanja PPIX-a u zloćudnim gliomima stupnja III i IV prema SZO-u može se objasniti pojačanom apsorpcijom 5-ALA u tumorsko tkivo ili promijenjenim obrascem enzimske ekspresije odnosno aktivnosti (npr. ferokelataze) enzima uključenih u biosintezu hemoglobina unutar tumorskih stanica. Objašnjenje za pojačanu apsorpciju 5-ALA uključuje oštećenje krvno-moždane barijere, pojačanu neovaskularizaciju i pojačanu ekspresiju membranskih transportera u gliomskom tkivu.

Nakon podraživanja plavim svjetlom ($\lambda = 400-410$ nm), PPIX jako fluorescira (vršna aktivnost na $\lambda = 635$ nm) i može biti vizualiziran odgovarajuće modificiranim standardnim neurokirurškim mikroskopom.

Fluorescentna emisija može se odrediti kao intenzivna (solidna) crvena fluorescencija (koja odgovara vitalnom, solidnom tumorskom tkivu) i kao blago ružičasta fluorescencija (koja odgovara infiltrirajućim tumorskim stanicama), dok zdravo moždano tkivo, zbog nedostatka povišene razine PPIX reflektira ljubičasto-plavo svjetlo i prikazuje se u plavoj boji.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U fazi I/II ispitivanja koje je uključilo 21 bolesnika utvrđen je odnos između veličine doze i opsega i kvalitete fluorescencije u središtu tumora: više doze 5-ALA omogućile su bolju kvalitetu fluorescencije i veći opseg fluorescencije tumorske jezgre jednolikim intenzitetom boje i bez slabljenja u usporedbi s demarkacijom tumorske jezgre pod standardnim bijelim svjetlom. Utvrđeno je da je najviša doza (20 mg/kg tjelesne težine) i najučinkovitija.

Utvrđena je i pozitivna prediktivna vrijednost fluorescencije tkiva od 84,8 % (90 % CI: 70,7 %-93,8 %). Ova je vrijednost definirana kao postotak bolesnika s pozitivnim nalazom tumorskih stanica u svim uzorcima bioptičkog materijala dobivenog iz područja slabe i jake fluorescencije. Pozitivna prediktivna vrijednost jake fluorescencije bila je veća (100,0 % ; 90 % CI: 91,1 %-100,0 %) nego slabe fluorescencije (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Rezultati se temelje na fazi II ispitivanja koje je uključilo 33 bolesnika koji su primili 5-ALA u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine.

Izazvana fluorescencija poslužila je intraoperacijskom označavanju tkiva zloćudnog glioma u cilju bolje kirurške resekcije ovih tumora.

U fazi III ispitivanja u kojem je 349 bolesnika sa sumnjom na zloćudni gliom pristalo na postupak potpune resekcije tumora uz pomoć primjene kontrasta bolesnici su metodom slučajnog odabira podvrgnuti resekciji uz pomoć fluorescencije nakon primjene 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA, odnosno konvencionalnoj resekciji pod bijelim svjetlom. Uz pomoć kontrasta tumor je resecirano u 64 % bolesnika u eksperimentalnoj skupini, u usporedbi s 38 % u kontrolnoj skupini ($p < 0,0001$). Na kontrolnom pregledu 6 mjeseci nakon resekcije tumora, 20,5 % bolesnika koji su primili 5-ALA i 11 % bolesnika podvrgnutih standardnom kirurškom postupku preživjelo je šestomjesečno razdoblje bez progresije bolesti. Hi-kvadrat test pokazao je statistički značajnu razliku ($p = 0,015$). U ovom ispitivanju nije primijećeno povećano ukupno preživljenje, međutim, snaga ispitivanja nije bila dovoljna da bi se mogla ustanoviti takva razlika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Ovaj je lijek dobro topljiv u vodenim otopinama. Nakon uzimanja kroz usta 5-ALA ne fluorescira sam po sebi već se apsorbira u tumorsko tkivo (vidjeti dio 5.1) gdje se intracelularno metabolizira u fluorescentne porfirine, najviše u PPIX.

Apsorpcija

5-ALA u obliku napitka brzo se i u cijelosti apsorbira, a njegove vršne vrijednosti razine u plazmi, nakon peroralne primjene doze od 20 mg/kg tjelesne težine, dostiže za 0,5-2 sata. Razina u plazmi vraća se na početne vrijednosti 24 sata nakon primjene peroralne doze od 20 mg/kg tjelesne težine. Ispitivanje utjecaja hrane na apsorpciju nije ispitivano jer se ovaj lijek primjenjuje na prazan želudac prije uvođenja u anesteziju.

Distribucija i biotransformacija

5-ALA se prvenstveno distribuira u jetru, bubrege, endotele i kožu, kao i zloćudne gliome (stupanj III i IV prema SZO-u), te metabolizira u fluorescentni PPIX. Četiri sata nakon peroralne primjene 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA HCl razina PPIX u plazmi dostiže svoj maksimum. Razina PPIX u plazmi brzo opada idućih 20 sati i nakon 48 sati njegova se prisutnost više ne može utvrditi. Pri preporučenoj oralnoj dozi od 20 mg/kg tjelesne težine omjer fluorescencije tumorskog tkiva i zdravog moždanog tkiva obično je visok i omogućuje jasni kontrast za vizualno razlikovanje tumorskog tkiva pod ljubičasto-plavim svjetlom tijekom najmanje 9 sati.

Osim fluorescencije tumorskog tkiva zabilježena je i blaga fluorescencija koroidnog pleksusa. 5-ALA se apsorbira i metabolizira u PPIX i u drugim tkivima, npr. jetri, bubrezima i koži (vidjeti dio 4.4). Vezivanje 5-ALA za proteine plazme nije poznato.

Eliminacija

5-ALA se eliminira brzo, s poluvijekom od 1-3 sata. Oko 30 % peroralno primjenjene doze od 20 mg/kg tjelesne težine izlučuje se nepromijenjeno urinom unutar 12 sati.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti AUC_{0-inf} za 5-ALA kod različitih peroralnih doza ovog lijeka proporcionalne su s dozom.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Farmakokinetika 5-ALA u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Standardni sigurnosni farmakološki pokusi provedeni su na miševima, štakorima i psima u uvjetima zaštićenim od svjetla. Primjena 5-ALA ne utječe na funkciju probavnog i središnjeg živčanog sustava. Lagani porast izlučivanja natrija i klorida putem urina na može se isključiti.

Jednokratna primjena visokih doza 5-ALA na miševima i štakorima dovela je do nespecifičnih nalaza nepodnošenja bez makroskopskih poremećaja ili znakova zakašnjele toksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima pokazala su nuspojave ovisne o dozi koje su utjecale na histološke promjene u žučovodu (nereverzibilne tijekom razdoblja oporavka od 14 dana), prolazni porast razine transaminaza, LDH, ukupnog bilirubina, ukupnog kolesterina, kreatinina i ureje te pojavu povraćanja (samo u pasa). Znakovi sustavne toksičnosti (kardiovaskularni i respiratorni parametri) pojavili su se pri višim dozama u anestetiziranog psa: pri intravenskoj dozi od 45 mg/kg tjelesne težine zabilježen je blagi pad perifernog arterijskog tlaka i snižen sistolički tlak lijevog ventrikula. Pet minuta nakon primjene lijeka ponovno su se uspostavile početne vrijednosti. Smatra se da su navedeni kardiovaskularni učinci povezani s intravenskim putem primjene.

Fototoksičnost primijećena *in vitro* i *in vivo* nakon primjene 5-ALA očito je tijesno povezana s indukcijom sinteze PPIX-a ovisnoj o dozi i vremenu primjene u ozračenim stanicama i tkivima. Primijećeno je propadanje lojnih stanica, fokalna nekroza epidermisa s prolaznom akutnom upalom i difuznim reaktivnim promjenama u keratinocitima, kao i prolazni sekundarni edem i upala dermisa. Koža izložena svjetlu potpuno se oporavila, osim trajnog smanjenja broja folikula dlaka. U skladu s ovime, preporučuju se opće mjere zaštite od svjetla za oči i kožu tijekom najmanje 24 sata nakon primjene ovog lijeka.

Iako ključna ispitivanja o utjecaju 5-ALA na reprodukciju i razvoj nisu provedena, može se zaključiti da sinteza porfirina inducirana pomoću 5-ALA može imati embriotoksično djelovanje na embrije miševa, štakora i pilića samo pod uvjetom istovremenog izlaganja svjetlu. Ovaj se lijek stoga ne smije primjenjivati u trudnica. Prekomjerna jednokratna doza 5-ALA primijenjena štakorima reverzibilno je narušila plodnost mužjaka tijekom dva tjedna nakon njene primjene.

Većina ispitivanja genotoksičnosti provedenih u mraku ne upućuje na genotoksični potencijal 5-ALA. Ovaj spoj potencijalno je fotogenotoksičan nakon izlaganja zračenju ili svjetlu, što je očito povezano s indukcijom sinteze porfirina.

Dugotrajna *in vivo* ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Međutim, uzimajući u obzir terapijsku indikaciju, jednokratna peroralna doza 5-ALA ne bi trebala biti povezana s ozbiljnim potencijalnim rizikom od kancerogenog djelovanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Rekonstituirana otopina

Rekonstituirana otopina je fizikalno-kemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od bezbojnog stakla tipa II s čepom od butilne gume koja sadrži 1,5 g praška za rekonstituciju u 50 ml vode za piće.

Veličina pakiranja: 1, 2 i 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Oralna otopina priprema se otapanjem praška sadržanog u jednoj bočici u 50 ml vode za piće. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

Gliolan je samo za jednokratnu primjenu i sva preostala količina nakon prve primjene mora se baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/413/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07 rujna 2007

Datum posljednje obnove: 12 rujna 2012

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Dopunjeni RMP podnosi se u roku od 60 dana od novih važnih saznanja (farmakovigilancijskih ili u sklopu minimalizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Gliolan smiju primjenjivati samo neurokirurzi koji su završili edukacijski tečaj u skladu s dolje opisanim standardima:

Prije stavljanja lijeka u promet nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u dogovoru s nadležnim vlastima u zemljama članicama provest će:

- Edukacijski tečaj za neurokirurge kojemu je cilj minimalizacija rizika i osiguranje sigurne i učinkovite primjene ovog lijeka. Edukacijski tečaj će se održati u kvalificiranom centru za obuku pod vodstvom kvalificiranog nastavnog osoblja. Ovaj tečaj sastojat će se od usvajanja mjera kojima je cilj minimalizacija štetnih događaja povezanih s kirurškim postupkom uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije (posebice ozbiljnih neuroloških štetnih događaja) putem odgovarajuće edukacije iz:
 - a) Teorije i glavnih načela Gliolanom izazvane fluorescencije kao pomoći pri kirurškim postupcima i postupcima resekcije zloćudnog glioma, uključujući i metode identifikacije elokventnih mjesta;
 - b) Instrukcije na licu mjesta o uporabi fluorescentnog mikroskopa, uključujući moguće probleme i njihovo prepoznavanje;
 - c) Razlikovanja intenziteta fluorescencije, održavanja sigurne udaljenosti od elokventnih područja;
 - d) Vježbanje kirurškog postupka uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije (uključujući sudjelovanje u najmanje jednom slučaju u kojem se u operacijskoj dvorani koristi kirurški postupak uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije, s uputama na licu mjesta o uporabi mikroskopa ili pokazivanjem postupka resekcije uz pomoć fluorescencije putem videa);
 - e) Trenutni stavovi o koristima i rizicima citoredukcijske kirurgije u liječenju bolesnika sa zloćudnim gliomima;
 - f) Teorijska osnova akumulacije porfirina u zloćudnim gliomima;
 - g) Tehnička načela resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana;
 - h) Kako prepoznati kandidate koji su prikladni za postupak resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana;
 - i) Kako primijeniti Gliolan u ispravnoj dozi i pravom vremenu primjene, i razumijevanje važnosti istovremene primjene kortikosteroida;
 - j) Kako prepoznati bolesnike s rizikom od razvoja neurološkog ispada nakon postupka resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana, s posebnim težištem na afaziju i druge kritične žarišne ispade;
 - k) Tehnike smanjivanja intraoperacijskog rizika (mikrokirurške tehnike, neurofiziološki nadzor, odabir pristupa) i kako ih primijeniti;
 - l) Kako prepoznati fluorescenciju tkiva koje treba resecirati pomoću operacijskog mikroskopa u osobnoj praktičnoj primjeni u operacijskoj dvorani;
 - m) Koristi i rizici resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana.

Minimalni zahtjevi koje mora zadovoljavati osoba koja obučava je:

- Specijalist neurokirurg prema važećim lokalnim i državnim propisima;
- Uspješno prethodno sudjelovanje u tečaju za obuku, ili odgovarajući tečaj tijekom faze III ispitivanja;
- Iskustvo u primjeni kirurškog postupka uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije na najmanje 20 slučajeva.

Minimalni zahtjevi koje mora zadovoljavati centar za obuku je:

- Mikroskop prilagođen za uporabu tijekom postupka resekcije uz pomoć fluorescencije;
- Dovoljan broj slučajeva (najmanje 10 bolesnika godišnje) sa zloćudnim gliomom (stupnja III i IV prema SZO-u);
- Tehničke mogućnosti za neurofiziološki nadzor elokventnih moždanih regija tijekom kirurškog postupka.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Gliolan 30 mg/ml prašak za oralnu otopinu
klorid 5-aminolevulinatne kiseline

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 1,17 g 5-aminolevulinatne kiseline, što odgovara 1,5 g klorida 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA HCl).

Jedan ml pripremljene otopine sadrži 23,4 mg 5-aminolevulinatne kiseline, što odgovara 30 mg klorida 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA HCl).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu otopinu

1 bočica

2 bočice

10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta nakon pripreme.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti pripremljene otopine: 24 sata na temperaturi od 25 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Bočica za jednokratnu primjenu – nakon prve primjene preostali sadržaj baciti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica bočice

1. NAZIV LIJEKA

Gliolan 30 mg/ml prašak za oralnu otopinu
klorid 5-aminolevulinatne kiseline

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 1,17 g 5-aminolevulinatne kiseline, što odgovara 1,5 g klorida 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA HCl).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za oralnu otopinu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta nakon pripreme.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Bočica za jednokratnu primjenu – nakon prve primjene preostali sadržaj baciti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac GmbH

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Gliolan 30 mg/ml prašak za oralnu otopinu klorid 5-aminolevulinatne kiseline

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gliolan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Gliolan
3. Kako uzimati Gliolan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gliolan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gliolan i za što se koristi

Gliolan se primjenjuje za vizualizaciju određenih tumora mozga (koji se zovu zloćudni gliomi) za vrijeme operacije tumora.

Gliolan sadrži tvar zvanu aminolevulinatna kiselina (5-ALA). 5-ALA se nakuplja prvenstveno u stanicama tumora gdje se pretvara u drugu sličnu tvar. Ako se tumor nakon toga izloži plavom svjetlu, ova nova tvar emitira crveno-ljubičasto svjetlost koje pomaže boljem razlučivanju zdravog moždanog tkiva od tumorskog tkiva. Time se kirurgu pomaže ukloniti tumor uz poštedu zdravog tkiva.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Gliolan

Nemojte uzimati Gliolan:

- ako ste alergični na 5-ALA ili porfirine.
- u slučaju postojeće, ili sumnje na akutni ili kronični oblik porfirije (tj. urođenih ili stečenih poremećaja određenih enzima koji sudjeluju u putu sinteze krvnog pigmenta).
- u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Gliolan.

- Tijekom 24 sata nakon uzimanja ovog lijeka **zaštitite oči i kožu od jakog svjetla** (npr. izravnog sunčevog svjetla ili jako usmjerenog umjetnog svjetla).
- Bolujete li ili ste nekad bolovali od **srčane bolesti**, recite to svome liječniku. U tom slučaju ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom jer može sniziti krvni tlak.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega. Stoga u takvih bolesnika ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom.

Stariji bolesnici

Nema posebnih uputa za primjenu ovog lijeka u starijih bolesnika s normalnom funkcijom organa.

Djeca i adolescenti (u dobi do 18 godina)

Nema iskustava s primjenom Gliolana u djece i adolescenata. Stoga se ovaj lijek ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Gliolan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito lijekove koji mogu izazvati kožne probleme nakon što se ona izloži jakom svjetlu (npr. neki antibiotici), ali i lijekove nabavljene bez liječničkog recepta (npr. hipericin odnosno ekstrakt gospine trave). Opisan je slučaj teških sunčanih opekлина koje su trajale 5 dana u jednog bolesnika koji je uzeo ovaj lijek i ekstrakt gospine trave. Ovakve proizvode ne smijete uzimati do 2 tjedna nakon što ste uzeli Gliolan.

Izbjegavajte sve druge lijekove koji bi mogli oštetiti jetru 24 sata nakon što ste uzeli Gliolan.

Gliolan s hranom i pićem

Ovaj se lijek općenito primjenjuje samo jedanput, i to 2-4 sata prije uvođenja u anesteziju radi operacije određenih moždanih tumora koji se zovu gliomi. Ne smijete jesti niti piti najmanje 6 sati prije anestezije.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije poznato može li Gliolan štetiti nerođenom djetetu. Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Majke koje doje ne bi smjele dojiti 24 sata nakon uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek sam po sebi ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Gliolan

Ovaj je lijek u obliku praška koji se prije uzimanja mora pomiješati s vodom za piće. Ovo će uvijek učiniti ljekarnik ili medicinska sestra, a ne Vi sami. Preporučena doza je 20 mg 5-ALA HCl po kilogramu tjelesne težine. Ljekarnik ili medicinska sestra izračunat će točnu dozu koju trebate. Pripremljenu otopinu trebate popiti 2-4 sata prije anestezije.

Ako je početak anestezije/operacije pomaknut za nekoliko sati, ne smiju se dati dodatne doze ovog lijeka. Ako je operacija pomaknuta za jedan ili više dana, smije se uzeti nova doza ovog lijeka 2-4 sata prije anestezije.

Ako uzmete više Gliolana nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Gliolana nego što ste trebali, Vaš će liječnik odlučiti o potrebnim mjerama za izbjegavanje mogućih posljedica, uključujući zadovoljavajuću zaštitu od jakog svjetla (npr. izravnog sunčevog svjetla).

Ako ste zaboravili uzeti Gliolan

Ovaj se lijek uzima samo jedanput na sam dan operacije, 2-4 sata prije početka anestezije. Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek u to vrijeme, ne savjetuje se uzeti lijek neposredno prije početka anestezije. U tom slučaju početak anestezije i operacija moraju biti odgođeni po mogućnosti barem za 2 sata.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave uključuju blage promjene broja krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica), neurološke poremećaje (poremećaje živčanog sustava poput hemipareze [djelomične paralize jedne strane tijela] i tromboemboliju (krvni ugrušci koji mogu začeptiti krvne žile). Druge učestalo primijećene nuspojave su povraćanje, mučnina i blagi porast razine nekih enzima (transaminaze, γ -GT, amilaze) ili bilirubina (žučnog pigmenta koji se stvara u jetri razgradnjom krvnog pigmenta) u krvi.

Obavijestite svog liječnika odmah ako osjetite ikakve smetnje.

Nuspojave se dijele u sljedeće dvije kategorije:

- nuspojave neposredno nakon uzimanja Gliolana i prije anestezije
- udružene nuspojave zbog Gliolana, anestezije i resekcije tumora.

Nakon što ste uzeli Gliolan, a prije početka anestezije, mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

Mučnina, pad krvnog tlaka, kožne reakcije (npr. osip, može nalikovati sunčanim opeklinama).

U kombinaciji s anestezijom i resekcijom tumora mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 od 10 osoba) :

Blage promjene broja krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica) i blagi porast razine nekih enzima (transaminaze, γ -GT, amilaze) ili bilirubina (žučnog pigmenta koji se stvara u jetri razgradnjom krvnog pigmenta) u krvi. Ove promjene najizraženije su između 7 i 14 dana nakon operacije. Ove promjene potpuno će nestati za nekoliko tjedana. Obično nećete osjećati nikakve simptome kada se ove promjene dogode.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

Mučnina, povraćanje, neurološki poremećaji (poremećaji živčanog sustava poput poput hemipareze [djelomične paralize jedne strane tijela], afazije [potpuni ili djelomični gubitak sposobnosti govora ili razumijevanja govora], konvulzije [napadaji] i hemianopsija [sljepoća polovice vidnog polja na jednom ili oba oka] i tromboembolija (krvni ugrušci koji mogu začeptiti krvne žile).

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

Sniženje krvnog tlaka, edem mozga (oticanje mozga).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba) ili nisu poznate (učestalost ne može odrediti iz dostupnih podataka):

Hipoestezija (smanjen osjet dodira) i proljev (rijetke ili vodenaste stolice).

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Gliolan**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena je otopina fizikalno i kemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gliolan sadrži

Djelatna tvar je klorid 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA HCl). Jedna bočica sadrži 1,17 g 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA), što odgovara 1,5 g 5-ALA HCl.

Jedan ml pripremljene otopine sadrži 23,4 mg 5-ALA, što odgovara 30 mg 5-ALA HCl.

Kako Gliolan izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je u obliku praška za oralnu otopinu. Prašak je u obliku bijelog do gotovo bijelog kolačića. Pripremljena otopina je bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

Gliolan se isporučuje u staklenoj bočici u pakiranjima od 1, 2 i 10 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

Tel. +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Proizvođač

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK

**UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA
KOJE TREBAJU PRIMJENJIVATI ZEMLJE ČLANICE**

UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA KOJE TREBAJU PRIMJENJIVATI ZEMLJE ČLANICE

Zemlje članice trebaju primjenjivati u nastavku opisane uvjete i ograničenja vezane uz sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka:

Gliolan smiju primjenjivati samo neurokirurzi koji su završili edukacijski tečaj u skladu s dolje opisanim standardima:

Zemlje članice dogovorit će s nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet, a prije njegovog stavljanja u promet, ostvarenje sljedećeg:

- Edukacijski tečaj za neurokirurge kojemu je cilj minimalizacija rizika i osiguranje sigurne i učinkovite primjene ovog lijeka. Edukacijski tečaj će se održati u kvalificiranom centru za obuku pod vodstvom kvalificiranog nastavnog osoblja. Ovaj tečaj sastojat će se od usvajanja mjera kojima je cilj minimalizacija štetnih događaja povezanih s kirurškim postupkom uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije (posebice ozbiljnih neuroloških štetnih događaja) putem odgovarajuće edukacije iz:
 - a) Teorije i glavnih načela Gliolanom izazvane fluorescencije kao pomoći pri kirurškim postupcima i postupcima resekcije zloćudnog glioma, uključujući i metode identifikacije elokventnih mjesta;
 - b) Instrukcije na licu mjesta o uporabi fluorescentnog mikroskopa, uključujući moguće probleme i njihovo prepoznavanje;
 - c) Razlikovanja intenziteta fluorescencije, održavanja sigurne udaljenosti od elokventnih područja;
 - d) Vježbanje kirurškog postupka uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije (uključujući sudjelovanje u najmanje jednom slučaju u kojem se u operacijskoj dvorani koristi kirurški postupak uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije, s uputama na licu mjesta o uporabi mikroskopa ili pokazivanjem postupka resekcije uz pomoć fluorescencije putem videa);
 - e) Trenutni stavovi o koristima i rizicima citoredukcijske kirurgije u liječenju bolesnika s zloćudnim gliomima;
 - f) Teorijska osnova akumulacije porfirina u zloćudnim gliomima;
 - g) Tehnička načela resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana;
 - h) Kako prepoznati kandidate koji su prikladni za postupak resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana;
 - i) Kako primijeniti Gliolan u ispravnoj dozi i pravom vremenu primjene, i razumijevanje važnosti istovremene primjene kortikosteroida;
 - j) Kako prepoznati bolesnike s rizikom od razvoja neurološkog ispada nakon postupka resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana, s posebnim težištem na afaziju i druge kritične žarišne ispade;
 - k) Tehnike smanjivanja intraoperacijskog rizika (mikrokirurške tehnike, neurofiziološki nadzor, odabir pristupa) i kako ih primijeniti;
 - l) Kako prepoznati fluorescenciju tkiva koje treba resecirati pomoću operacijskog mikroskopa u osobnoj praktičnoj primjeni u operacijskoj dvorani;
 - m) Koristi i rizici resekcije uz pomoć fluorescencije izazvane primjenom Gliolana.

Minimalni zahtjevi koje mora zadovoljavati osoba koja obučava je:

- Specijalist neurokirurg prema važećim lokalnim i državnim propisima;
- Uspješno prethodno sudjelovanje u tečaju za obuku ili odgovarajući tečaj tijekom faze III ispitivanja;
- Iskustvo u primjeni kirurškog postupka uz pomoć Gliolanom izazvane fluorescencije na najmanje 20 slučajeva.

Minimalni zahtjevi koje mora zadovoljavati centar za obuku je:

- Mikroskop prilagođen za uporabu tijekom postupka resekcije uz pomoć fluorescencije;

- Dovoljan broj slučajeva (najmanje 10 bolesnika godišnje) sa zloćudnim gliomom (stupnja III i IV prema SZO-u);
- Tehničke mogućnosti za neurofiziološki nadzor elokventnih moždanih regija tijekom kirurškog postupka.