

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Gliolan 30 mg/ml por belsőleges oldathoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1,17 g 5-aminolevulinsav (5-ALA) injekciós üvegenként, ami 1,5 g 5-aminolevulinsav-hidrokloridnak (5-ALA HCl) felel meg.

A feloldott gyógyszer 23,4 mg 5-ALA-t tartalmaz milliliterenként, ami 30 mg 5-ALA HCl-nak felel meg.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz.

A por fehér vagy törtfehér színű, összeállt massa.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Gliolan felnőtt betegeknél a malignus glioma (WHO szerinti III. és IV. stádium) műtéte során a malignus szövetek láthatóvá tételére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A gyógyszert csak a malignus gliomák sebészetében járatos, tapasztalt idegsebész alkalmazhatja, aki mélyreható ismeretekkel rendelkezik az agy funkcionális anatómiájáról és a fluoreszcencia jelenségét felhasználó sebészeti módszerekből továbbképzésben részesült.

#### Adagolás

Az ajánlott adag testtömeg-kilogrammonként 20 mg 5-ALA.

#### *Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek*

Klinikailag jelentős máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nem végeztek vizsgálatokat. Ezért ezt a gyógyszert ilyen betegeknél körültekintéssel kell alkalmazni.

#### *Időskorúak*

Nincsenek a normális szervműködésű, időskorú betegeknél történő alkalmazásra vonatkozó különleges utasítások.

#### *Gyermekek*

A Gliolan biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Az oldatot szájon át kell alkalmazni az anesztézia előtt három órával (időtartomány: 2-4 óra). Az 5-ALA nem a klinikai vizsgálatok során alkalmazott körülmények melletti alkalmazása bizonytalan kockázattal jár.

#### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a porfirinekkal szembeni túlérzékenység.
- A porfiria akut vagy krónikus típusai.
- Terhesség (lásd 4.6 és 5.3 pont)

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az agyszövet 5-ALA által indukált fluoreszcenciája nem ad információt a szövetek neurológiai funkciójáról. Ezért a fluoreszkáló szövetek resectiójakor át kell gondolni a fluoreszkáló szövetek neurológiai funkcióját.

Különösen óvatosan kell eljárni olyan betegekkel, akiknél a tumor egy fontos neurológiai funkció vagy corticosteroid-kezelésre nem reagáló, meglévő fokális deficit (pl. aphasia, látászavarok és paresis) közvetlen közelében található. E betegeknek a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectio a kritikus neurológiai deficitük magasabb kockázatával jár. A fluoreszcencia mértékétől függetlenül legalább 1 centiméteres biztonsági távolságot kell tartani az eloquens corticalis területek és a subcorticalis struktúrák mellett.

Minden olyan betegnél, ahol a tumor fontos neurológiai funkció közelében található, a biztonsági zóna betartása érdekében pre- vagy intraoperatív eszközökkel kell a funkciót a tumorhoz viszonyítva meghatározni.

A gyógyszer alkalmazását követően 24 órán át kerülni kell, hogy a szemet és a bőrt erős fény (pl. műtőlámpa fénye, közvetlen napfény vagy erőteljesen fókuszált beltéri világítás) érje. Kerülni kell az egyéb potenciálisan fototoxikus anyagokkal (pl. tetraciklinek, szulfonamidok, fluorokinolonok, hipericin-kivonatok) való együttes alkalmazást (lásd még 5.3 pont).

Az alkalmazást követő 24 órán belül kerülni kell az egyéb, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszereket.

Már meglévő cardiovascularis megbetegedésben szenvedőknél ezt a gyógyszert körültekintően kell alkalmazni, mivel a szakirodalomban a systolés és diastolés vérnyomás, a pulmonalis artériás systolés és diastolés vérnyomás és a pulmonalis vascularis ellenállás csökkenéséről számoltak be.

### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Gliolan alkalmazását követően a betegeknek legalább 2 hétig kerülniük kell a fotoszenzitivitást okozó anyagokat.

### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

#### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs vagy korlátozott számú adat van az 5-ALA tekintetében. Az állatokon végzett korlátozott számú kísérletek az 5-ALA embriotoxikus hatását jelzik fényexpozíció mellett (lásd 5.3 pont). Ezért a Gliolan-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy az 5-ALA vagy metabolitja, a protoporfirin IX (PPIX), kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben nem vizsgálták az 5-ALA vagy a PPIX tejben történő kiválasztódását. A gyógyszerrel folytatott kezelést követően a szoptatást 24 órára meg kell szakítani.

#### Termékenység

Az 5-ALA termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető, maga a kezelés fogja befolyásolni a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A gyógyszernek a fluoreszcencia jelenségét felhasználó glioma-resectióhoz történő alkalmazását követően megfigyelt nemkívánatos hatások az alábbi két kategóriába sorolhatók:

- az érzéstelenítés előtt a gyógyszer belsőleges alkalmazását követően azonnal jelentkező reakciók (= hatóanyag-specifikus mellékhatások)
- az 5-ALA, az érzéstelenítés és a tumor resectio kombinált hatásai (= eljárás-specifikus mellékhatások).

A legsúlyosabb mellékhatások az anaemia, a thrombocytopenia, a leukocytosis, a neurológiai rendellenességek és a thromboembolia. További, gyakran megfigyelt mellékhatások a hányás, a hányinger és a vér bilirubin-, az alanin-aminotranszferáz-, aszpartát-aminotranszferáz-, gamma-glutamiltranszferáz- és a vér amidázszintjének megnövekedése.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )

Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ )

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

### *Hatóanyag-specifikus mellékhatások:*

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<u>Nem gyakori:</u> hypotensio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori:</u> émelygés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<u>Nem gyakori:</u> fényérzékenységi reakció, photodermatitis

### *Eljárás-specifikus mellékhatások*

Az eljárás-specifikus mellékhatások nagysága és gyakorisága az agytumor elhelyezkedésétől és az eloquens agyi területeken található tumorszövet resectiójának mértékétől függ (lásd 4.4 pont).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori:</u> anaemia, thrombocytopenia, leukocytosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori:</u> neurológiai eltérések (pl. hemiparesis, aphasia, konvulziók, hemianopsia) <u>Nem gyakori:</u> oedema cerebri <u>Nagyon ritka:</u> hypaesthesia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<u>Nem gyakori:</u> hypotensio
Érbetegségek és tünetek	<u>Gyakori:</u> thromboembolia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori:</u> hányás, émelygés <u>Nagyon ritka:</u> hasmenés

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<u>Nagyon gyakori:</u> emelkedett szérumbilirubin, emelkedett alanin aminosztransferáz, emelkedett aszpartát aminosztransferáz, emelkedett gamma glutamiltransferáz, emelkedett szérumbilirubin, emelkedett szérum amiláz
----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

Egy 21 egészséges férfi önkéntessel végzett egykaros vizsgálatban 20 mg/ttkg 5-ALA HCl orális alkalmazását követően max. 24 óráig közvetlen UVA-fénnyel bőr erythema volt provokálható. A 21 önkéntes közül 1 számolt be enyhe émelygésről, mint gyógyszer okozta mellékhatásról.

Egy másik, egycentrumos vizsgálatban 21 malignus gliómában szenvedő betegnél végeztek a fluoreszcencia jelenségét felhasználó tumor resectiót, miután 0,2, 2 vagy 20 mg/ttkg 5-ALA HCl-t kaptak. Ebben a vizsgálatban az egyetlen nemkívánatos hatás, amelyről beszámoltak, a legnagyobb adaggal kezelt betegnél előforduló enyhe napégés volt.

Harminchat, malignus gliómában szenvedő beteg részvételével végzett egykaros vizsgálatban 4 betegnél számoltak be a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásokról (egy betegnél enyhe hasmenés, egy másik betegnél közepes fokú hypaesthesia, egy harmadik betegnél közepes fokú hidegrázás és egy betegnél 30 perccel az 5-ALA HCl alkalmazását követően artériás magasvérnyomás jelentkezett). Valamennyi beteg 20 mg/ttkg adagban kapta a gyógyszert, és mindegyiknél a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectiót végeztek. A követés ideje 28 nap volt.

Egy komparatív, nem vak, III. fázisú vizsgálatban (MC-ALS.3/GLI) 201 malignus gliómában szenvedő beteg 20 mg/ttkg adagban kapott 5-ALA HCl-t, és e betegek közül 176-on végeztek a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectiót, amit radioterápia követett. Százhetvenhárom betegnél standard resectiót végeztek a gyógyszer alkalmazása nélkül, azt követő radioterápiával. A követés ideje legalább 180 nap volt az alkalmazás után. A 201 betegből 2-nél (1,0%) számoltak be legalább esetlegesen kapcsolódó nemkívánatos hatásokról: enyhe hányás a műtét után 48 órával, és enyhe fotoszenzitivitás 48 órával a vizsgálat során végrehajtott műtétet követően. Egy másik betegnél véletlenül túladagolták a gyógyszert (1580 mg helyett 3000 mg-ot kapott). A betegnél jelentett légzési elégtelenséget lélegeztetéssel kezelték, ami teljes mértékben megszűnt. Az 5-ALA-val kezelt betegeknél klinikai tünetek nélküli, jelentősebb, átmeneti májenzimszint-növekedés volt megfigyelhető. A csúcsértékek a beadást követő 7 és 14 nap között jelentkeztek. Emelkedett amiláz-, összbilirubinszint és leukocytaszám, és csökkent thrombocyta- és erythrocytaszám voltak megfigyelhetők, a kezelési csoportok közötti különbségek azonban statisztikailag nem voltak szignifikánsak.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túladagolás**

Egy klinikai vizsgálat során egy 63 éves, ismert cardiovascularis betegségben szenvedő betegnél véletlenül túladagolták az 5-ALA HCl-t (1580 mg helyett 3000 mg). A műtét során légzési elégtelenség lépett fel, amit a lélegeztetés adaptációjával kezeltek. A betegnél a műtét után az arcot érintő erythema mutatkozott. Megállapították, hogy a beteget a vizsgálatban megengedettnél több fény érte. A légzési elégtelenség és az erythema megoldódott.

Túladagolás esetében szükség szerint szupportív terápia biztosítandó, beleértve az erős fényforrástól (pl. közvetlen napfény) való megfelelő védelmet.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasticus szerek, fotodinámiás terápiában használt szenzibilizáló szerek, ATC kód: L01XD04

#### Hatásmechanizmus

Az 5-ALA a hem természetes biokémiai prekürzora, amely a fluoreszcens porfirinokra adott enzimreakciók révén metabolizálódik, különösen PPIX)-re. Az 5-ALA szintézist az intracelluláris szabad hem-pool szabályozza egy negatív visszacsatolási mechanizmuson keresztül. Feleslegben adott exogén 5-ALA-val elkerülhető a negatív visszacsatolási kontroll, a célszövetben pedig PPIX akkumuláció történik. Látható fény jelenlétében bizonyos célszövetekben PPIX fluoreszcencia (fotodinamikai hatás) használható a fotodinamikai diagnózishoz.

#### Farmakodinamikai hatások

Az 5-ALA szisztémás alkalmazása a celluláris porfirin-metabolizmus túlterhelését és a PPIX felhalmozódását eredményezi a különféle epitheliális és rákos szövetekben. A malignus glioma szövet (WHO szerinti III. és IV. fázis, pl. glioblastoma multiforme, gliosarcoma vagy anaplasticus astrocytoma) az 5-ALA alkalmazására válaszul bizonyítottan szintetizálja és felhalmozza a porfirint. A PPIX-koncentráció lényegesen alacsonyabb a fehérállományban, mint a cortexben és a tumorban. A tumort körülvevő szövet és a normális agy szintén érintett lehet. Az 5-ALA által indukált PPIX-termelés azonban lényegesen magasabb a malignus szövetben, mint a normális agyban.

Ezzel szemben az alacsony stádiumba sorolt daganatoknál (WHO szerinti I. és II. stádium, pl. medulloblastoma, oligodendroglioma) nem volt megfigyelhető fluoreszcencia a hatóanyag alkalmazását követően. Az agyi metastasisok semmilyen, vagy inkonzisztens fluoreszcenciát mutattak. A WHO szerinti III. és IV. stádiumú malignus gliomákban a PPIX felhalmozódásának jelenségét a tumorszövet magasabb 5-ALA felvétele, az expresszió módosult formája, illetve a tumorsejtekben a hemoglobin-bioszintézisben résztvevő enzimaktivitás (pl. ferrochelataz) magyarázhatja. A magasabb 5-ALA felvétel magyarázata között szerepel a sérült vér-agy gát, a megnövekedett neo-vascularisatio és a membrán transzporterek túlzott expressziója a gliomaszövetekben.

A kék fényvel ( $\lambda=400-410$  nm) történt gerjesztést követően a PPIX erősen fluoreszkál (csúcs  $\lambda=635$  nm-nál), ami a standard idegsebészeti mikroszkóp megfelelő módosítása után láthatóvá válik.

A kibocsátott fluoreszcens fény lehet intenzív (egyszínű) vörös fluoreszcencia (ami vitális, tömör tumorszövetnek felel meg), és bizonytalan rózsaszín fluoreszcencia (ami infiltráló tumorsejteknek felel meg), míg a normál agyszövet, amelyben a PPIX-szint nem emelkedett meg, ibolyakék fényt tükröz, és kéknek tűnik.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 21 beteggel elvégzett I/II. fázisú vizsgálatban a dózis mértéke és a tumor magjában jelentkező fluoreszcencia mértéke és minősége közötti dózis-hatékonysági összefüggést vizsgálták. Az 5-ALA nagyobb adagjai növelték a tumor magjában a fluoreszcencia minőségét és mértékét a tumor magjának körülhatárolásához viszonyítva, standard fehér megvilágításban monoton, nem csökkenő formában. A leghatásosabbnak a legnagyobb adag bizonyult (20 mg/ttkg).

A szöveti fluoreszcencia pozitív prediktív értéke 84,8% (90% CI: 70,7%-93,8%) volt. Ez az érték azoknak a betegeknek a százaléka, akiknél a gyengén és erősen fluoreszcens területekről vett valamennyi biopsziában pozitív tumorsejt-identifikáció történt. Az erős fluoreszcencia pozitív prediktív értéke magasabb volt (100,0%; 90% CI: 91,1%-100,0%), mint a gyenge fluoreszcencia pozitív prediktív értéke (83,3%; 90% CI: 68,1%-93,2%). Az eredmények egy 33 beteggel végzett II. fázisú klinikai vizsgálaton alapultak, akik 20 mg/ttkg adagban kaptak 5-ALA HCl-t.

A keletkező fluoreszcenciát a műtét közben a malignus glioma markereként alkalmazták azzal a céllal, hogy javítsák ezeknek a tumoroknak a sebészeti resectióját.

Egy III. fázisú vizsgálatban a 349 malignus glioma gyanújával kezelt beteget, akiknél végrehajtható volt a kontraszt-dúsításos tumor teljes resectiója, 20 mg/ttkg 5-ALA HCl alkalmazása utáni fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectios és fehér fényben végzett hagyományos resectios karba randomizálták. A kísérleti csoportban a betegek 64%-ánál végezték el a kontrasztfokozásos tumor resectióját a kontroll-csoport 38%-ához képest ( $p < 0,0001$ ).

A tumor resectio után hat hónappal történt kontroll alkalmával az 5-ALA-val kezelt betegek 20,5%-a, a standard műtéten átesett betegek 11%-a volt életben progresszió nélkül. A khi-négyzet próba szerint a különbség statisztikailag szignifikáns volt ( $p = 0,015$ ).

Ebben a vizsgálatban nem volt megfigyelhető az összesített túlélés jelentős növekedése, ez azonban az ilyen különbség detektálására nem terjedt ki.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Általános jellemzők

Ez a gyógyszer vizes oldatokban jó oldhatóságot mutatott. A bevételt követően az 5-ALA önmagában nem fluoreszkált, de a tumorszövet felveszi (lásd 5.1 pont) és intracellulárisan fluoreszcens porfirinokká, túlnyomórészt PPIX-é metabolizálódik.

### Felszívódás

Iható oldatként az 5-ALA gyorsan és teljes mértékben felszívódik, az 5-ALA a csúcspozícióját a 20 mg/ttkg adag orális alkalmazása után fél-kettő órával éri el. A plazmaszint a 20 mg/ttkg dózis orális alkalmazását követően 24 órával áll vissza a kiindulási értékre. Az étel hatását nem vizsgálták, mivel ezt a gyógyszert általában éhgyomorral adják, az érzéstelenítés megkezdése előtt.

### Eloszlás és biotranszformáció

Az 5-ALA HCl-t elsősorban a máj, a vese, az endothelialis sejtek és a bőr, valamint a malignus gliomák (WHO szerinti III. és IV. stádium) veszik fel és metabolizálják fluoreszcens PPIX-cé. A 20 mg/ttkg 5-ALA HCl orális alkalmazása után négy órával következik be a maximális PPIX plazmaszint. A következő 20 órában gyors ütemben csökken a PPIX plazmaszintje, és az alkalmazást követő 48 óra elteltével már nem detektálható. A 20 mg/ttkg ajánlott orális adag mellett a tumor és a normális agyszövet fluoreszcenciájának aránya általában magas, és ibolyakék fényben, legalább 9 órán át fénylő kontrasztot nyújt a tumorszövet vizuális azonosításához.

A tumorszövetek mellett beszámoltak a plexus choroideus halvány fluoreszcenciájáról is. Az 5-ALA más szövetekben is felszívódik és metabolizálódik, pl. a májban, a vesékben vagy a bőrben (lásd 4.4 pont). Az 5-ALA plazmaprotein kötődése nem ismert.

### Elimináció

Az 5-ALA gyorsan eliminálódik, terminális felezési ideje 1–3 óra. A 20 mg/ttkg orálisan alkalmazott adag megközelítőleg 30%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel 12 órán belül.

### Linearitás/Nem-linearitás

Az 5-ALA  $AUC_{0-inf}$ -értékek és a gyógyszer különböző orális adagjai között dózisarányosság érvényesül.

### Vese- vagy májkárosodás

A vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták az 5-ALA farmakokinetikáját.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Standard farmakológia biztonságossági vizsgálatokat végeztek fényvédelem mellett egérben, patkányban és kutyában. Az 5-ALA alkalmazása nem befolyásolja a gastrointestinalis rendszer és a központi idegrendszer funkcióit. A sóürítés enyhe emelkedése nem zárható ki.

Az 5-ALA egyetlen, nagy adagban történő beadása egereknél vagy patkányoknál a makroszkópikus abnormalitás vagy a késleltetett toxicitás jelei nélkül nem specifikus intoleranciához vezetett. A patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok az epevezeték histológiájának változásait érintő dóziszfüggő nemkívánatos (a 14-napos gyógyulási időszak alatt nem visszafordítható) reakciókat, a transzaminázok-, az LDH-, az összbilirubin-, az összkoleszterin-, a kreatinin- és a

karbamidszint átmeneti emelkedését és hanyást (csak kutyákban) eredményeztek. A szisztémás toxicitás jelei (cardiovascularis és légzőszervi paraméterek) nagy adagok esetén, elaltatott kutyában: intravénásan adott 45 mg/ttkg mellett feljegyezték a perifériás artériás vérnyomás és a systoles balkamrai nyomás enyhe csökkenését. Az alkalmazás után 5 perccel ismét helyreálltak a kiindulási értékek. A megfigyelt cardiovascularis hatások az intravénás alkalmazással összefüggőnek tekinthetők.

Az 5-ALA-val folytatott kezelés után *in vitro* és az *in vivo* megfigyelt fototoxicitás nyilvánvalóan szorosan kapcsolódik a besugárzott sejtekben és szövetekben a PPIX-szintézis adag- és időfüggő előidézésétől. Megfigyelhető a faggyúsejtek pusztulása, fokális epidermális necrosis átmeneti akut gyulladással és a keratinocyták generalizált reaktív elváltozásaival, valamint átmenti másodlagos oedema és a dermis gyulladása. A fénynek kitett bőr teljes mértékben meggyógyult, eltekintve a szőrtüszők számának maradandó csökkenésétől. Ennek megfelelően a gyógyszer alkalmazását követően legalább 24 óráig ajánlott a szemek és a bőr fény elleni általános védelme.

Bár nem végeztek pivotalis vizsgálatokat az 5-ALA reprodukcióra és fejlődésre gyakorolt hatását illetően, levonható az a következtetés, hogy az 5-ALA által indukált porfirin-szintézis egér-, patkány- és csirkeembrióban csak közvetlen, egyidejű fényexpozíció esetén okoz embriotoxicitást. Ezért ezt a gyógyszert terhes nők nem alkalmazhatják. Az egyszeri, rendkívül magas 5-ALA adaggal kezelt patkányoknál a hím nemzőképesség az adagolást követő két hétig reverzibilis károsodást szenvedett.

A sötétben végzett genotoxicitás vizsgálatok többsége szerint az 5-ALA nem mutatott genotoxikus potenciált. A vegyület potenciálisan fotogenotoxicitást indukál a későbbi besugárzást vagy fényexpozíciót követően, ami nyilvánvalóan a porfirin-szintézis beindításával van kapcsolatban. Hosszú távú *in vivo* karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek. A terápiás javallatot figyelembe véve azonban az 5-ALA-val végzett egyszeri orális kezelés nem hozható összefüggésbe semmilyen súlyos potenciális karcinogenitász kockázattal.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Segédanyagokat nem tartalmaz.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Felbontatlan injekciós üveg

3 év

Elkészített oldat

A feloldott gyógyszer 25°C-on fizikailag-kémiaiilag 24 órán át marad stabil.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Szintelen, II. típusú injekciós üveg butilgumi dugóval, mely 50 ml ivóvízben feloldandó 1,5 g port tartalmaz.

Kiszerelés: 1, 2 és 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.



## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A belsőleges oldat elkészítéséhez az injekciós üvegben lévő port 50 ml ivóvízben kell feloldani. Az elkészített oldat tiszta és színtelen vagy enyhén sárgás folyadék.

A Gliolan kizárólag egyszer használatos és az első használat után minden megmaradó anyagot ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország  
Tel. + 49 4103 8006 0  
Fax: +49 4103 8006 100

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/413/001-003

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. szeptember 07.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. szeptember 12.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Frissített kockázatkezelési tervet, ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Gliolant csak olyan idegsebészek alkalmazhatják, akik részt vettek az alábbiakban részletezett feltételek szerinti képzésen:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja végrehajtja a következő intézkedéseket a megadott határidőn belül:

- képzés idegsebészek számára, melynek célja a kockázat minimalizálása és a gyógyszer biztonságos és hatásos használatának támogatása. A képzés szakképzett oktatókkal, minősített oktatási központokban történik. A képzés olyan elemekből áll, amelyek a Gliolan-nal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtéthez kapcsolódó nemkívánatos események (különösen a neurológiai súlyos nemkívánatos események) minimalizálását célozzák, a következőkre vonatkozó megfelelő oktatás révén:
  - a) A Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtét és a malignus glioma resectio elmélete és alapelvei, beleértve az eloquens területek meghatározásának módszereit;
  - b) A fluoreszcencia-mikroszkóp használatával kapcsolatos helyszíni oktatás, beleértve a csapdákat és a problémák felismerését;
  - c) A fluoreszcencia intenzitásának megkülönböztetése, a biztonságos távolság betartása az eloquens területektől stb.;
  - d) A Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtét gyakorlása (beleértve a részvételt legalább egy olyan, Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtétben, ahol helyszíni oktatást tartanak a műtétben a mikroszkóp használatáról, vagy egy olyan videó vetítésén, ami bemutatja a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectiót);
  - e) A citoredukciós műtét előnyeinek és kockázatainak aktuális megítélése a malignus gliomában szenvedő betegek kezelésében;
  - f) A malignus gliomákban történő porfirin-felhalmozódás elméleti alapja;
  - g) A Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectio technikai alapelvei;
  - h) Hogyan kell a Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectióra alkalmas jelölteket kiválasztani
  - i) Hogyan kell a Gliolan megfelelő adagját és adagolási gyakoriságát megválasztani; a párhuzamosan alkalmazott kortikoszteroidok fontosságának tudatosítása;
  - j) Hogyan kell azonosítani a Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectio esetén azokat a betegeket, akiknél fennáll a neurológiai deficit kockázata, különös tekintettel az afáziákra és egyéb kritikus fokális deficitekre;
  - k) Műtét közbeni kockázatsökkentési technikák (mikrosebészeti technika, neurofiziológiai paraméterek monitorozása, a módszer megválasztása) és megvalósításuk módja;
  - l) Hogyan kell a műtéti gyakorlatban a mikroszkóp segítségével meghatározni a fluoreszcenciát;
  - m) A fluoreszcencia jelenségét használó resectio előnyei és kockázatai a Gliolan alkalmazása esetén.

A szakképzett oktatóval szemben támasztott minimális követelmények:

- Helyi, nemzeti követelményeknek megfelelő idegsebészeti szakvizsga;
- Egy korábban sikeresen elvégzett továbbképzés, vagy egy ezzel egyenértékű, a III. fázisú klinikai vizsgálat során elvégzett tanfolyam;
- Legalább 20, Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét műtét során szerzett tapasztalat.

A minősített oktatási központtal szemben támasztott minimális követelmények:

- A fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectióhoz átalakított mikroszkóp;
- elégséges esetszámban (évente legalább 10 beteg) előforduló malignus glioma (WHO szerinti III. és IV. stádium);
- Neurofiziológiai monitorozási technikák az eloquens agyi régiókban végzett műtétekhez.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső karton**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Gliolan 30 mg/ml por belsőleges oldathoz  
5-aminolevulinsav-hidroklorid

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1,17 g 5-aminolevulinsav injekciós üvegenként, ami 1,5 g 5-aminolevulinsav-hidrokloridnak (5-ALA HCl) felel meg.

A feloldott gyógyszer 23,4 mg 5-aminolevulinsavat tartalmaz milliliterenként, ami 30 mg 5-aminolevulinsav-hidrokloridnak (5-ALA HCl) felel meg.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz

1 injekciós üveg  
2 injekciós üveg  
10 injekciós üveg

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített oldat eltarthatósági ideje: 25°C-on 24 óra.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Egyszer használatos injekciós üveg – használat után minden megmaradó anyag megsemmisítendő.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.



## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Injekciós üveg címke**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Gliolan 30 mg/ml por belsőleges oldathoz  
5-aminolevulinsav-hidroklorid

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1,17 g 5-aminolevulinsav injekciós üvegenként, ami 1,5 g 5-aminolevulinsav-hidrokloridnak (5-ALA HCl) felel meg.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por belsőleges oldathoz

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Feloldás után szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Egyszer használatos injekciós üveg – használat után minden megmaradó anyag megsemmisítendő.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

medac GmbH

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Gliolan 30 mg/ml por belsőleges oldathoz 5-aminolevulinsav-hidroklorid

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Gliolan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Gliolan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Gliolant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gliolant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Gliolan és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Gliolant egyes agydaganatok (rosszindulatú gliómák) láthatóvá tételére használják a daganat operációja során.

A Gliolan egy aminolevulinsav (5-ALA) nevű anyagot tartalmaz. Az 5-ALA elsősorban daganatsejtekben halmozódik fel, ahol az egy másik, hasonló anyaggá alakul át. Ha ekkor a daganatot kék fényvel világítják meg, ez az új anyag vörös-ibolyaszínű fényt sugároz ki, ami elősegíti, hogy a normál szöveteket jobban el lehessen különíteni a daganatos szövetektől. Ez segít a sebésznek abban, hogy eltávolítsa a daganatot, és megkímélje az egészséges szöveteket.

#### **2. Tudnivalók a Gliolan alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Gliolant**

- ha allergiás az 5-ALA-ra vagy a porfirinokra.
- ha ismert a porfiria akut vagy krónikus típusa vagy fennáll annak a gyanúja (pl. a hemoglobinszintézis folyamatában bizonyos enzimek termelődésének öröklött vagy szerzett zavara).
- ha terhes, vagy fennáll a terhesség gyanúja.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Gliolan alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- E gyógyszer alkalmazását követően 24 órán át **védje szemét és bőrét az erős fénytől** (például közvetlen napfény vagy erőteljesen fókuszált beltéri világítás).
- Tájékoztatnia kell orvosát, ha **szívbetegségben** szenved vagy szenvedett. Ebben az esetben a gyógyszert körültekintően kell alkalmazni, mivel csökkenhet a vérnyomása.

##### **Vese- vagy májelégtelenségben szenvedő betegek**

Gyenge máj- vagy veseműködésű betegekkel nem végeztek vizsgálatokat. Ezért ezt a gyógyszert az ilyen betegeknél körültekintően kell alkalmazni.

##### **Időskorúak**

Nincsenek különleges utasítások a normális szervműködésű, időskorú betegeknél történő alkalmazásra.

##### **Gyermekek és serdülők (< 18 év)**

A Gliolannal kapcsolatban gyermekek és serdülők esetében nincs tapasztalat. Ezért ez a gyógyszer ebben a korcsoportban nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és a Gliolan**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen azokról, amelyek bőrp problémákat okozhatnak, ha a bőrt erős fény éri (például egyes antibiotikumnak nevezett gyógyszerek), beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (például hipericin- vagy orbáncfű-kivonat). Egy betegnél egy esetben súlyos, 5 napig tartó napégésről számoltak be e gyógyszer és a hipericin-kivonat együttes alkalmazását követően. Ilyen gyógyszert a Gliolan alkalmazását követően legalább 2 hétig nem szedhet.

A Gliolan alkalmazását követően 24 órán belül kerülni kell a májat károsító egyéb gyógyszereket.

### **A Gliolan egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Ezt a gyógyszert általában csak egyszer alkalmazzák, nevezetesen 2-4 órával egyes, gliómának nevezett agydaganatok miatti műtétet megelőző altatás előtt. Az altatás előtt legalább 6 órával nem ihat vagy ehet.

### **Terhesség és szoptatás**

#### *Terhesség*

Nem ismert, hogy a Gliolan károsíthatja-e a még meg nem született gyermeket. Ha Ön terhes, ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

#### *Szoptatás*

Nem ismert, hogy a gyógyszer bekerül-e az anyatejbe. A szoptató anyák az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés után 24 óráig nem szoptathatnak.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Maga a gyógyszer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Gliolant?**

Ez a gyógyszer por alakú, amit alkalmazás előtt ivóvízzel kell elkeverni. Ezt mindig egy gyógyszerész vagy ápolónő végzi, nem a beteg. A szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20 mg 5-ALA HCl. A gyógyszerész vagy az ápolónő számolja ki, hogy pontosan mekkora adagra van szüksége. Az elkészített oldatot az altatás előtt 2-4 órával kell meginni.

Amennyiben az altatást/műtétet néhány órával elhalasztják, nem adható be további adag ebből a gyógyszerből. Ha a műtétet egy vagy több nappal elhalasztják, a gyógyszer egy másik adagja az altatás előtt 2-4 órával beadható.

### **Ha az előírtnál több Gliolant alkalmazott**

Ha a szükségesnél több Gliolant adtak be Önnek, orvosa fog dönteni a problémák elkerüléséhez szükséges intézkedésekről, beleértve az erős fénnel (például közvetlen napfény) szemben szükséges védekezést is.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a Gliolant**

Ezt a gyógyszert a műtét napján csak egy alkalommal adják be, az altatás megkezdése előtt 2-4 órával. Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert ebben az időszakban, bevétele közvetlenül az altatás megkezdése előtt nem javasolt. Ebben az esetben az altatást és a műtétet legalább 2 órával el kell halasztani, amennyiben lehetséges.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások közé tartozik a vér sejt számának kis mértékű változása (vörös- és fehérvérsejtek, vérlemezkék), a neurológiai rendellenességek (olyan rendellenességek, melyek az idegrendszer befolyásolják, például hemiparézis [a test egyik oldalának részleges bénulása]) és tromboembólia (vérrögök, melyek elzárhatják az ereket). További, gyakran megfigyelt mellékhatások a hányás, hányinger és néhány enzim (transzamináz,  $\gamma$ -GT, amiláz) vagy bilirubin (a májban képződő epefesték, a vér vörös festékanyaga lebontása során) szintjének enyhe megemelkedése a vérben.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen panasza van.

A mellékhatások a következő két csoportba kerülnek besorolásra:

- azonnali mellékhatások a Gliolan bevétele után és az altatás előtt
- a Gliolan, az altatás és a daganateltávolítás kombinált mellékhatásai.

A gyógyszer alkalmazását követően és az altatás megkezdése előtt az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

**Nem gyakori mellékhatások (100 betegből kevesebb mint 1-nél fordulhatnak elő):**

Émelygés, a vérnyomás csökkenése, bőrreakciók (például bőrkiütés, ami úgy néz ki, mint a napégés).

Az altatással és a daganateltávolítással kombináltan további mellékhatások fordulhatnak elő:

**Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-nél fordulhatnak elő):**

A vérkép enyhe elváltozásai (vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék) és egyes enzimek (transzaminázok,  $\gamma$ -GT, amiláz) vagy bilirubin (a vörösvértestek pigmentjeinek a májban történő lebontása során termelődő epefesték) enyhe emelkedése a vérben. Ezek az elváltozások a műtét utáni 7-14 napos időszakban érik el a csúcspontot. Ezek az elváltozások néhány hét alatt teljes mértékben megszűnnek. Amikor ezek az elváltozások jelentkeznek, rendszerint semmilyen tünetet nem észlel.

**Gyakori mellékhatások (100 betegből több mint 1-nél, de 10 betegből kevesebb mint 1-nél fordulhatnak elő):**

Émelygés, hányás, idegrendszeri rendellenességek (az idegrendszert érintő rendellenességek, például hemiparézis (a test egyik oldalának részleges bénulása), afázia (a beszéd és a beszédértés képességének teljes vagy részleges elvesztése) konvulziók (görcsök) és hemianopszia (látásvesztés az egyik vagy mindkét szemén) és tromboembólia (vérrögök, amelyek elzárhatják a vérereket).

**Nem gyakori mellékhatások (100 betegből kevesebb mint 1-nél fordulhatnak elő):**

A vérnyomás csökkenése, agyödéma (az agy vizenyője).

**Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb, mint 1-nél fordulhatnak elő) vagy nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):**

Hipesztézia (a tapintási érzék csökkenése) és hasmenés (laza vagy híg széklet).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Gliolant tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített oldat fizikailag és kémiaiilag 25°C-on 24 órán át stabil.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Gliolan**

A készítmény hatóanyaga az 5-aminolevulinsav-hidroklorid (5-ALA HCl). 1,17 g 5-aminolevulinsav (5-ALA) injekciós üvegenként, ami 1,5 g 5-ALA HCl-nak felel meg.

A feloldott gyógyszer 23,4 mg 5-aminolevulinsavat tartalmaz milliliterenként, ami 30 mg 5-ALA HCl-nak felel meg.

### **Milyen a Gliolan külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Ebből a por formájú gyógyszerből belsőleges oldat készíthető. A por fehér vagy törtfehér színű. Az elkészített oldat tiszta és színtelen vagy enyhén sárgás folyadék.

A Gliolan 1, 2 és 10 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben, üveg injekciós üvegben kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

### **A gyártó**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **MELLÉKLET**

**FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS  
HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**



## FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A tagállam biztosítja, hogy a gyógyszer biztonságos és hatásos használatával kapcsolatos alább leírt feltételeket és korlátozásokat maradéktalanul teljesítették:

A Gliolant csak olyan idegsebészek alkalmazhatják, akik részt vettek az alábbiakban részletezett feltételek szerinti képzésen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja végrehajtja a következő intézkedéseket a megadott határidőn belül:

- képzés idegsebészek számára, melynek célja a kockázat minimalizálása és a gyógyszer biztonságos és hatásos használatának támogatása. A képzés szakképzett oktatókkal, minősített oktatási központokban történik. A képzés olyan elemekből áll, amelyek a Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtéthez kapcsolódó nemkívánatos hatások (különösen a neurológiai súlyos nemkívánatos hatások) minimalizálását célozzák a következőkre vonatkozó megfelelő oktatás révén:
  - a) A Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtét és a malignus glioma–resectio elmélete és alapelvei, beleértve az eloquens területek meghatározásának módszereit;
  - b) A fluoreszcencia-mikroszkóp használatával kapcsolatos helyszíni oktatás, beleértve a csapdákat és a problémák felismerését;
  - c) A fluoreszcencia intenzitásának megkülönböztetése, a biztonságos távolság betartása az eloquens területektől;
  - d) A Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtét gyakorlása (beleértve a részvételt legalább egy olyan Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó műtétben, ahol helyszíni oktatást tartanak a műtétben a mikroszkóp használatáról, vagy egy olyan videó vetítésén, ami bemutatja a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectiót);
  - e) A citoredukciós műtét előnyeinek és kockázatainak aktuális megítélése a malignus gliomában szenvedő betegek kezelésében;
  - f) A malignus gliomákban történő porfirin-felhalmozódás elméleti alapja;
  - g) A Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectio technikai alapelvei;
  - h) Hogyan kell a Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectióra alkalmas jelölteket kiválasztani
  - i) Hogyan kell a Gliolannal megfelelő adagját és adagolási gyakoriságát megválasztani; a párhuzamosan alkalmazott kortikoszteroidok fontosságának tudatosítása;
  - j) Hogyan kell azonosítani a Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectio esetén azokat a betegeket, akiknél fennáll a neurológiai deficit kockázata, különös tekintettel az afáziákra és egyéb kritikus fokális deficitekre;
  - k) Műtét közbeni kockázatsökkentési technikák (mikrosebészeti technika, neurofiziológiai paraméterek monitorozása, a módszer megválasztása) és megvalósításuk módja;
  - l) Hogyan kell a műtéti gyakorlatban a mikroszkóp segítségével meghatározni a fluoreszcenciát;
  - m) A fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectio előnyei és kockázatai a Gliolannal alkalmazása esetén.

A szakképzett oktatóval szemben támasztott minimális követelmények:

- Helyi, nemzeti követelményeknek megfelelő idegsebészeti szakvizsga;
- Egy korábban sikeresen elvégzett továbbképzés, vagy egy ezzel egyenértékű, a III. fázisú klinikai vizsgálat során elvégzett tanfolyam;
- Legalább 20 Gliolannal végzett, a fluoreszcencia jelenségét műtét során szerzett tapasztalat.

A minősített oktatási központtal szemben támasztott minimális követelmények:

- A Fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectióhoz átalakított mikroszkóp;
- elégséges esetszámban (évente legalább 10 beteg) előforduló malignus glioma (WHO szerinti III. és IV. stádium);
- Neurofiziológiai monitorozási technikák az eloquens agyi régiókban végzett műtétekhez.