

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gliolan 30 mg/ml polvere per soluzione orale.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flaconcino contiene 1,17 g di acido 5-aminolevulinico (5-ALA), corrispondenti a 1,5 g di acido 5-aminolevulinico cloridrato (5-ALA HCl).

Un ml di soluzione ricostituita contiene 23,4 mg di 5-ALA, corrispondenti a 30 mg di 5-ALA HCl.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione orale.

La polvere è una pasta bianca o biancastra.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Gliolan è indicato per la visualizzazione del tessuto neoplastico durante l'intervento chirurgico per il glioma maligno (grado OMS III e IV) nei pazienti adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Questo medicinale deve essere usato solo da neurochirurghi esperti, competenti nella chirurgia dei gliomi maligni e con una profonda conoscenza dell'anatomia funzionale del cervello, che abbiano completato un corso di addestramento nella chirurgia guidata dalla fluorescenza.

#### Posologia

La dose raccomandata è 20 mg di 5-ALA HCl per chilogrammo di peso corporeo.

#### *Pazienti con compromissione renale o epatica*

Non sono stati effettuati studi nei pazienti con compromissione epatica o renale clinicamente rilevante, per cui in questi pazienti il medicinale deve essere usato con cautela.

#### *Pazienti anziani*

Non vi sono istruzioni particolari per l'uso in pazienti anziani con organi normofunzionanti.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Gliolan nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

La soluzione deve essere somministrata per via orale tre ore (non meno di 2 e non più di 4) prima dell'anestesia. L'uso di 5-ALA in condizioni diverse da quelle impiegate negli studi clinici comporta un rischio non determinato.

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o alle porfirine.
- Porfiria acuta o cronica.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La fluorescenza del tessuto cerebrale indotta da 5-ALA non fornisce informazioni sulla funzione neurologica di base del tessuto. È necessario quindi soppesare attentamente la resezione del tessuto fluorescente rispetto alla funzione neurologica del tessuto fluorescente stesso.

Particolare cautela è richiesta nei pazienti nei quali il tumore si trova nelle immediate vicinanze di un'importante funzione neurologica e che presentano deficit focali preesistenti (ad es. afasia, disturbi visivi e paresi) che non migliorano con la somministrazione di corticosteroidi. Si è visto che in questi pazienti la resezione guidata dalla fluorescenza pone un rischio più elevato di deficit neurologici critici. Indipendentemente dal grado di fluorescenza si deve mantenere una distanza di sicurezza di almeno 1 cm dalle aree corticali eloquenti e dalle strutture sottocorticali.

In tutti i pazienti con un tumore nelle vicinanze di un'importante funzione neurologica, per mantenere le distanze di sicurezza si devono utilizzare metodi pre- o intraoperatori di localizzazione della funzione rispetto al tumore.

Dopo avere somministrato il medicinale, evitare per 24 ore l'esposizione degli occhi e della cute a fonti luminose intense (ad es. luce operatoria, luce solare diretta o illuminazione di interni a luce focalizzata).

Si deve evitare la somministrazione concomitante di altre sostanze potenzialmente fototossiche (ad es. tetracicline, sulfonamidi, fluorochinoloni, estratti di ipericina) (vedere anche paragrafo 5.3).

Nelle 24 ore successive alla somministrazione evitare altri medicinali potenzialmente epatotossici.

In pazienti con cardiovasculopatie preesistenti il medicinale deve essere usato con cautela dal momento che in letteratura sono stati riportati casi di riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, della pressione arteriosa polmonare sistolica e diastolica e della resistenza vascolare polmonare.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Per 2 settimane dopo la somministrazione di Gliolan i pazienti non devono esporsi ad agenti fotosensibilizzanti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di 5-ALA nelle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Qualche limitato studio sugli animali indica un'attività embriotossica di 5-ALA sommato all'esposizione alla luce (vedere paragrafo 5.3). Dunque Gliolan non deve essere usato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se 5-ALA o il suo metabolita protoporfirina IX (PPIX) siano escreti nel latte materno. L'escrezione di 5-ALA o di PPIX nel latte non è stata studiata negli animali. Dopo il trattamento con il medicinale si deve interrompere l'allattamento per 24 ore.

#### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'influenza di 5-ALA sulla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente, il trattamento stesso compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate dopo l'uso del medicinale per la resezione dei gliomi guidata dalla fluorescenza si dividono in due categorie:

- Reazioni immediate che si verificano dopo la somministrazione orale del medicinale prima dell'anestesia (= effetti indesiderati specifici del principio attivo).
- Effetti combinati di 5-ALA, dell'anestesia e della resezione del tumore (= effetti indesiderati specifici della procedura)

Gli effetti indesiderati più gravi includono: anemia, trombocitopenia, leucocitosi, disturbi neurologici e tromboembolismo. Altri effetti indesiderati spesso osservati sono: vomito, nausea e aumento di bilirubina nel sangue, alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma glutamiltransferasi e amilasi ematica.

##### Tabella delle reazioni avverse

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

##### *Effetti indesiderati specifici del principio attivo:*

Patologie cardiache	<u>Non comune:</u>	ipotensione
Patologie gastrointestinali	<u>Non comune:</u>	nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Non comune:</u>	reazione di fotosensibilizzazione, fotodermatosi

##### *Effetti indesiderati correlati alla procedura*

L'entità e la frequenza degli effetti indesiderati neurologici correlati alla procedura dipendono dalla localizzazione del tumore cerebrale e dal grado di resezione del tessuto tumorale situato in aree cerebrali eloquenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Molto comune:</u>	anemia, trombocitopenia, leucocitosi
Patologie del sistema nervoso	<u>Comune:</u>	disturbi neurologici (ad es. emiparesi, afasia, convulsioni, emianopsia)
	<u>Non comune:</u>	edema cerebrale
	<u>Molto raro:</u>	ipoestesia
Patologie cardiache	<u>Non comune:</u>	ipotensione
Patologie vascolari	<u>Comune:</u>	tromboembolismo
Patologie gastrointestinali	<u>Comune:</u>	vomito, nausea
	<u>Molto raro:</u>	diarrea
Patologie epatobiliari	<u>Molto comune:</u>	aumento della bilirubinemia,

	<p>aumento dell'alanina amino transferasi, aumento dell'aspartato amino transferasi, aumento della gamma glutamiltransferasi, aumento dell'amilasemia</p>
--	---

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

In uno studio a singolo braccio su 21 volontari sani di sesso maschile è stato provocato un eritema cutaneo attraverso l'esposizione diretta alla luce UVA entro 24 ore dall'assunzione orale di 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl. In 1 dei 21 volontari è stata riportata una reazione avversa al farmaco costituita da nausea lieve.

In un altro studio monocentrico 21 pazienti con glioma maligno hanno assunto 0,2, 2 o 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl e poi sono stati sottoposti alla resezione del tumore guidata dalla fluorescenza. L'unica reazione avversa riportata in questo studio è stato un caso di eritema solare lieve verificatosi in un paziente trattato con il dosaggio massimo.

In uno studio a singolo braccio su 36 pazienti con glioma maligno sono state riportate reazioni avverse al farmaco in 4 pazienti (diarrea lieve in un paziente, ipoestesia moderata in un altro paziente, brividi moderati in un altro paziente e ipotensione arteriosa 30 minuti dopo l'assunzione di 5-ALA in un altro paziente). Tutti i pazienti hanno assunto il medicinale alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo e sono stati sottoposti alla resezione guidata dalla fluorescenza. Il follow up è stato di 28 giorni.

In uno studio comparativo, non in cieco, di fase III (MC ALS.3/GLI), 201 pazienti con gliomi maligni sono stati trattati con 5-ALA HCl alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo. Di questi, 176 sono stati sottoposti alla resezione guidata dalla fluorescenza seguita da radioterapia. In 173 pazienti è stata effettuata la resezione standard seguita da radioterapia senza somministrazione del medicinale. Il follow up è stato di almeno 180 giorni dalla somministrazione. Reazioni avverse almeno possibilmente correlate al farmaco sono state riportate in 2/201 (1,0 %) pazienti: vomito lieve 48 ore dopo l'intervento e fotosensibilizzazione lieve 48 ore dopo l'intervento dello studio. In un altro paziente si è verificato un sovradosaggio accidentale del medicinale (3000 mg anziché 1580 mg). L'insufficienza respiratoria, riportata in questo paziente, è stata trattata adattando la ventilazione e si è risolta completamente. Un aumento transitorio più pronunciato degli enzimi epatici senza sintomi clinici è stato osservato nei pazienti trattati con 5-ALA. I valori di picco sono stati riscontrati tra 7 e 14 giorni dopo la somministrazione. Sono stati osservati incrementi nei livelli dell'amilasi, della bilirubina totale e dei leucociti e riduzioni nei livelli dei trombociti e degli eritrociti, ma le differenze tra i gruppi di trattamento non sono risultate statisticamente significative.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Nell'ambito di uno studio clinico un paziente di 63 anni notoriamente cardiopatico ha assunto accidentalmente un sovradosaggio di 5-ALA HCl (3000 mg anziché 1580 mg). Durante l'intervento ha sviluppato insufficienza respiratoria, trattata adattando la ventilazione. Dopo l'intervento è comparso anche un eritema facciale. È stato dichiarato che il paziente era stato esposto a una quantità di luce superiore a quella consentita per lo studio. L'insufficienza respiratoria e l'eritema si sono risolti completamente.

In caso di sovradosaggio si devono fornire le misure di supporto necessarie, compresa una protezione sufficiente dalle fonti di luce intensa (ad es. luce solare diretta).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, sostanze usate nella terapia fotodinamica, codice ATC: L01XD04

#### Meccanismo d'azione

5-ALA è un precursore biochimico naturale dell'eme, che attraverso una serie di reazioni enzimatiche viene metabolizzato in porfirine fluorescenti, soprattutto PPIX. La sintesi di 5-ALA è regolata da un pool intracellulare di eme libero attraverso un meccanismo di feedback negativo. La somministrazione di un'eccessiva quantità esogena di 5-ALA evita il controllo a feedback negativo, determinando un accumulo di PPIX nel tessuto bersaglio. In presenza di luce visibile, la fluorescenza di PPIX (effetto fotodinamico) in certi tessuti bersaglio può essere usata per la diagnosi fotodinamica.

#### Effetti farmacodinamici

La somministrazione sistemica di 5-ALA determina un sovraccarico del metabolismo cellulare delle porfirine e l'accumulo della PPIX in diversi tessuti epiteliali e neoplastici. È stato dimostrato che anche il tessuto del glioma maligno (grado III e IV dell'OMS, ad es. glioblastoma multiforme, gliosarcoma o astrocitoma anaplastico) sintetizza e accumula le porfirine in risposta alla somministrazione di 5-ALA. La concentrazione di PPIX è significativamente più bassa nella sostanza bianca che nella corteccia e nel tumore. Possono essere interessati anche il tessuto che circonda il tumore e il cervello normale. Tuttavia, la formazione di PPIX indotta da 5-ALA è significativamente più elevata nel tessuto neoplastico rispetto al cervello normale.

Viceversa, nei tumori di basso grado (I e II dell'OMS, ad es. medulloblastoma, oligodendroglioma) non è stata osservata alcuna fluorescenza dopo la somministrazione del principio attivo. Le metastasi cerebrali hanno mostrato una fluorescenza incostante o assente.

Il fenomeno dell'accumulo di PPIX nei gliomi maligni di grado III e IV dell'OMS può essere spiegato con la captazione più elevata di 5-ALA nel tessuto tumorale o con un'alterazione nel profilo di espressione o nell'attività degli enzimi (ad es. la ferrochelatasi) coinvolti nella biosintesi dell'emoglobina nelle cellule tumorali. Tra le spiegazioni per la captazione più elevata di 5-ALA figurano la disgregazione della barriera ematoencefalica, un aumento della neo-vascolarizzazione e l'iperpressione dei trasportatori di membrana nel tessuto del glioma.

Se viene eccitata con luce blu ( $\lambda=400-410$  nm), la PPIX è molto fluorescente (picco a  $\lambda=635$  nm) ed è possibile visualizzarla modificando adeguatamente un microscopio neurochirurgico standard.

L'emissione di fluorescenza può essere classificata come fluorescenza rossa intensa (solida), che corrisponde al tessuto tumorale solido, vitale, e come fluorescenza rosa pallido, che corrisponde alle cellule tumorali infiltranti. Il tessuto cerebrale normale nel quale i livelli di PPIX non sono aumentati riflette la luce viola-blu e appare blu.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio di fase I/II su 21 pazienti è stata rilevata una correlazione dose-efficacia tra i livelli posologici e l'entità e la qualità della fluorescenza nel nucleo del tumore: dosi più elevate di 5-ALA hanno incrementato la qualità e l'entità della fluorescenza del nucleo del tumore rispetto alla demarcazione del nucleo stesso con un'illuminazione bianca standard di tipo uniforme, senza cadute. Si è accertato che il dosaggio più elevato (20 mg/kg di peso corporeo) era il più efficiente.

È stato individuato un valore predittivo positivo della fluorescenza del tessuto dell'84,8 % (IC al 90%: 70,7 %-93,8 %). Questo valore è stato definito come la percentuale di pazienti con identificazione positiva delle cellule tumorali in tutte le biopsie effettuate nelle zone di fluorescenza sia debole che

intensa. Il valore predittivo positivo della fluorescenza intensa è risultato più elevato (100,0 %; IC al 90: 91,1 %-100,0 %) rispetto a quello della fluorescenza debole (83,3 %; IC al 90 %: 68,1 %-93,2 %). I risultati fanno riferimento a uno studio di fase II su 33 pazienti trattati con 5-ALA HCl alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo.

La fluorescenza che ne è derivata è stata utilizzata come marcatore intraoperatorio per il tessuto del glioma maligno, con l'obiettivo di migliorare la resezione chirurgica di questi tumori.

In uno studio di fase III, 349 pazienti con sospetto glioma maligno passibile di resezione completa del tumore con incremento del contrasto sono stati randomizzati alla resezione guidata dalla fluorescenza dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl o alla resezione convenzionale sotto luce bianca. Il tumore con incremento del contrasto è stato resecato nel 64 % dei pazienti nel gruppo sperimentale e nel 38 % dei pazienti nel gruppo di controllo ( $p < 0,0001$ ).

Alla visita a sei mesi dalla resezione tumorale, il 20,5 % dei pazienti trattati con 5-ALA e l'11 % dei pazienti sottoposti a chirurgia standard erano vivi e non mostravano progressione. La differenza è risultata statisticamente significativa con il test del chi quadro ( $p = 0,015$ ).

In questo studio non è stato osservato alcun incremento significativo della sopravvivenza globale. D'altra parte lo studio non aveva la potenza necessaria a rilevare una tale differenza.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

Questo medicinale mostra una buona solubilità nelle soluzioni acquose. Dopo l'ingestione, 5-ALA di per sé non è fluorescente ma viene captato dal tessuto tumorale (vedere paragrafo 5.1) e metabolizzato all'interno delle cellule in porfirine fluorescenti, principalmente PPIX.

### Assorbimento

5-ALA come soluzione da bere viene rapidamente e completamente assorbito. I livelli plasmatici di picco di 5-ALA vengono raggiunti 0,5-2 ore dopo la somministrazione orale di 20 mg/kg di peso corporeo. I livelli plasmatici tornano ai valori iniziali 24 ore dopo la somministrazione di una dose orale di 20 mg/kg di peso corporeo. Non è stata esaminata l'influenza del cibo, dal momento che questo medicinale viene solitamente somministrato a stomaco vuoto prima dell'induzione dell'anestesia.

### Distribuzione e biotrasformazione

5-ALA viene captato in modo preferenziale dal fegato, dal rene, dalle cellule endoteliali e dalla cute, nonché dai gliomi maligni (grado III e IV dell'OMS) e metabolizzato in PPIX fluorescente. Quattro ore dopo la somministrazione orale di 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl si raggiunge il livello plasmatico massimo di PPIX. I livelli plasmatici di PPIX si riducono rapidamente nelle 20 ore successive e non sono più rilevabili a 48 ore dalla somministrazione. Alla dose orale consigliata di 20 mg/kg di peso corporeo i rapporti di fluorescenza tra il tumore e il cervello normale sono di solito elevati e offrono un chiaro contrasto per la percezione visiva del tessuto tumorale alla luce viola-blu per almeno 9 ore.

Oltre al tessuto tumorale è stata riportata una debole fluorescenza del plesso coroideo. 5-ALA viene captato e metabolizzato in PPIX anche da altri tessuti come il fegato, i reni o la cute (vedere paragrafo 4.4). Non è noto il legame di 5-ALA con le proteine plasmatiche.

### Eliminazione

5-ALA viene eliminato rapidamente con un'emivita terminale di 1-3 ore. Il 30 % circa di una dose di 20 mg/kg di peso corporeo somministrata per via orale viene escreta immodificata nelle urine entro 12 ore.

### Linearità/Non linearità

Esiste una proporzionalità di dose tra i valori dell' $AUC_{0-inf}$  di 5-ALA e le diverse dosi per via orale del medicinale.

### Compromissione renale o epatica

La farmacocinetica di 5-ALA non è stata studiata in pazienti con compromissione renale o epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati effettuati esperimenti standard di *safety pharmacology* in condizioni di protezione dalla luce nel topo, nel ratto e nel cane. La somministrazione di 5-ALA non influenza la funzione dell'apparato gastrointestinale e del sistema nervoso centrale. Non si può escludere un leggero aumento dell'escrezione urinaria di ioni sodio e cloro.

Una singola somministrazione di 5-ALA ad alte dosi nei topi e nei ratti comporta esiti non specifici di intolleranza senza anomalie macroscopiche né segni di tossicità ritardata. Studi di tossicità a dosi ripetute condotti nei ratti e nei cani mostrano reazioni avverse dose-dipendenti che determinano alterazioni istologiche del dotto biliare (non reversibili nell'arco di una fase di recupero di 14 giorni), aumento transitorio di transaminasi, LDH, bilirubina totale, colesterolo totale, creatinina e urea, e vomito (solo nei cani). Segni di tossicità sistemica (parametri cardiovascolari e respiratori) si sono presentati con dosi più elevate nel cane anestetizzato: a 45 mg/kg di peso corporeo somministrati per via endovenosa è stata registrata una lieve riduzione della pressione arteriosa periferica e della pressione sistolica del ventricolo sinistro. I valori iniziali sono stati nuovamente raggiunti cinque minuti dopo la somministrazione. Gli effetti cardiovascolari osservati sono considerati correlati alla via di somministrazione endovenosa.

La fototossicità osservata dopo il trattamento con 5-ALA *in vitro* e *in vivo* è ovviamente strettamente correlata all'induzione dose-dipendente e tempo-dipendente della sintesi di PPIX nelle cellule o nei tessuti irradiati. Si osservano la distruzione delle cellule sebacee, la necrosi epidermica focale con infiammazione acuta transitoria e alterazioni reattive diffuse dei cheratinociti, nonché edema secondario transitorio e infiammazione del derma. La cute esposta alla luce si è ristabilita completamente, fatta eccezione per una riduzione persistente del numero dei follicoli piliferi. Di conseguenza si raccomanda di attuare misure generali di protezione dalla luce per gli occhi e la cute per almeno 24 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Non sono stati effettuati studi principali sull'effetto di 5-ALA sulla riproduzione e lo sviluppo, ma si può ugualmente concludere che la sintesi delle porfirine indotta da 5-ALA potrebbe comportare un'attività embriotossica nell'embrione di topo, di ratto e di pollo solo in concomitanza all'esposizione alla luce diretta. Di conseguenza il medicinale non deve essere somministrato alle donne in gravidanza. Il trattamento dei ratti con una dose singola eccessiva di 5-ALA ha compromesso in modo reversibile la fertilità maschile per due settimane dopo la somministrazione.

La maggior parte degli studi di genotossicità eseguiti al buio non evidenzia un potenziale genotossico di 5-ALA. Il composto può indurre fotogenotossicità dopo una successiva irradiazione o esposizione alla luce, ovviamente in relazione all'induzione della sintesi delle porfirine.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità *in vivo* a lungo termine. Tuttavia, considerando l'indicazione terapeutica, un singolo trattamento orale con 5-ALA non dovrebbe essere correlato ad alcun possibile rischio grave di cancerogenesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.



### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino non aperto

3 anni.

#### Soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita ha una stabilità fisico-chimica di 24 ore a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro incolore di tipo II, con tappo in gomma butilica, contenente 1,5 g di polvere per ricostituzione in 50 ml di acqua potabile.

Formati delle confezioni: 1, 2 e 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione orale si prepara sciogliendo la quantità di polvere di un flaconcino in 50 ml di acqua potabile. La soluzione ricostituita è un liquido limpido incolore o leggermente giallastro.

Gliolan è solo per uso singolo e l'eventuale contenuto rimasto dopo il primo utilizzo deve essere gettato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/413/001-003

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 07 settembre 2007

Data del rinnovo più recente: 12 settembre 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Gliolan deve essere utilizzato solo da neurochirurghi che abbiano frequentato un corso di addestramento in conformità con gli standard riportati dettagliatamente di seguito.

Prima del lancio il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio attuerà, in accordo con le autorità competenti degli Stati Membri:

- Un corso di addestramento per neurochirurghi finalizzato a ridurre al minimo il rischio e favorire un utilizzo sicuro ed efficace del medicinale. Il corso di addestramento si svolgerà presso centri qualificati e sarà condotto da docenti qualificati. Il corso comprenderà le misure mirate a ridurre al minimo gli eventi avversi associati alla chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan (in particolare gli eventi avversi neurologici gravi) attraverso un'adeguata formazione su:
  - a) La teoria e i principi fondamentali della chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan e della resezione dei gliomi maligni, compresi i metodi di identificazione delle sedi eloquenti.
  - b) Istruzioni sul posto circa l'uso del microscopio a fluorescenza, compresi i rischi e il riconoscimento dei problemi.
  - c) Differenziazione dell'intensità della fluorescenza, mantenimento della distanza di sicurezza dalle aree eloquenti.
  - d) La pratica della chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan (compresa la partecipazione ad almeno un caso trattato con la chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan in sala operatoria con istruzioni specifiche sul posto circa l'uso del microscopio o la dimostrazione di una resezione guidata dalla fluorescenza attraverso un video).
  - e) La conoscenza aggiornata dei rischi e dei benefici della chirurgia citoreduttiva nel trattamento dei pazienti affetti da glioma maligno.
  - f) La base teorica dell'accumulo delle porfirine nei gliomi maligni.
  - g) I principi tecnici che sono alla base della resezione guidata dalla fluorescenza con Gliolan.
  - h) Come identificare i candidati idonei alla resezione guidata dalla fluorescenza con Gliolan.
  - i) Come somministrare Gliolan alla dose corretta e al momento giusto e la comprensione dell'importanza dei corticosteroidi concomitanti.
  - j) Come identificare i pazienti a rischio di deficit neurologici con le resezioni guidate dalla fluorescenza con Gliolan, con particolare riguardo all'afasia e ad altri deficit focali critici.
  - k) Le tecniche di riduzione del rischio intraoperatorio (microchirurgia, monitoraggio neurofisiologico, scelta dell'approccio) e il modo di applicarle.
  - l) Come identificare la fluorescenza per la resezione utilizzando in prima persona il microscopio operatorio in sala operatoria.
  - m) I rischi e benefici delle resezioni guidate dalla fluorescenza utilizzando Gliolan.

Un docente qualificato deve possedere i seguenti requisiti minimi:

- Qualifica di neurochirurgo in conformità con la normativa locale e nazionale.
- Avere già partecipato con successo a un corso di addestramento o un corso equivalente durante lo studio di fase III.
- Esperienza con la chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan in almeno 20 casi.

Un centro di addestramento qualificato deve possedere i seguenti requisiti minimi:

- Un microscopio modificato per la resezione guidata dalla fluorescenza.
- Un numero sufficiente di casi (almeno 10 pazienti all'anno) di gliomi maligni (grado III e IV dell'OMS).
- Tecniche di monitoraggio neurofisiologico per la chirurgia nelle aree cerebrali eloquenti.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **Imballaggio esterno**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gliolan 30 mg/ml polvere per soluzione orale  
Acido 5-aminolevulinico cloridrato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino contiene 1,17 g di acido 5-aminolevulinico, corrispondenti a 1,5 g di acido 5-aminolevulinico cloridrato (5-ALA HCl).

Un ml di soluzione ricostituita contiene 23,4 mg di acido 5-aminolevulinico, corrispondenti a 30 mg di acido 5-aminolevulinico cloridrato (5-ALA HCl).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione orale

1 flaconcino  
2 flaconcini  
10 flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso orale dopo la ricostituzione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

Periodo di validità della soluzione ricostituita: 24 ore a 25 °C.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Flaconcino per uso singolo: gettare via l'eventuale contenuto rimasto dopo il primo utilizzo.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **Etichetta del flaconcino**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gliolan 30 mg/ml polvere per soluzione orale  
Acido 5-aminolevulinico cloridrato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino contiene 1,17 g di acido 5-aminolevulinico, corrispondenti a 1,5 g di acido 5-aminolevulinico cloridrato (5-ALA HCl).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione orale

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso orale dopo la ricostituzione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Flaconcino per uso singolo: gettare via l'eventuale contenuto rimasto dopo il primo utilizzo.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

medac GmbH

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### **Gliolan 30 mg/ml polvere per soluzione orale**

Acido 5-aminolevulinico cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Gliolan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Gliolan
3. Come prendere Gliolan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gliolan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Gliolan e a cosa serve**

Gliolan viene utilizzato per visualizzare certi tipi di tumori del cervello, chiamati gliomi maligni, durante l'intervento chirurgico per l'asportazione del tumore.

Gliolan contiene una sostanza chiamata acido aminolevulinico (5-ALA). 5-ALA si accumula preferibilmente nelle cellule del tumore, nelle quali viene trasformato in un'altra sostanza simile. Se successivamente il tumore viene esposto a una luce blu, questa nuova sostanza emette una luce rosso-violetto che aiuta a distinguere meglio il tessuto normale da quello tumorale. Questo aiuta il chirurgo a rimuovere il tumore, risparmiando il tessuto sano.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Gliolan**

##### **Non prenda Gliolan**

- se è allergico a 5-ALA o alle porfirine.
- in caso di porfiria acuta o cronica accertata o sospetta (disturbi ereditari o acquisiti di certi enzimi nella via della sintesi del pigmento rosso del sangue).
- in caso di gravidanza accertata o sospetta.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Gliolan.

- Per 24 ore dopo la somministrazione del medicinale, **protegga gli occhi e la pelle dalla luce intensa** (per esempio la luce solare diretta o l'illuminazione di interni a luce focalizzata).
- Se soffre o ha sofferto di **una malattia cardiaca**, informi il medico. In questo caso, il medicinale deve essere usato con cautela per la possibile riduzione della pressione sanguigna.

##### **Pazienti con compromissione renale o epatica**

Non sono stati effettuati studi su pazienti con funzione epatica o renale ridotta, per cui in questi pazienti il medicinale deve essere utilizzato con cautela.

##### **Pazienti anziani**

Non vi sono istruzioni particolari per l'uso in pazienti anziani con normale funzionalità degli organi.

### **Bambini e adolescenti (< 18 anni)**

Non ci sono esperienze con Gliolan nei bambini e negli adolescenti, per cui il medicinale è sconsigliato in questo gruppo di età.

### **Altri medicinali e Gliolan**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, soprattutto quelli che possono provocare problemi cutanei quando si espone la pelle a luce intensa (per esempio alcuni tipi di antibiotici), ma anche medicinali senza prescrizione medica (per esempio estratti di ipericina o di iperico, o erba di San Giovanni). In un paziente è stato riportato un caso di eritema solare grave protrattosi per 5 giorni dopo avere assunto questo medicinale insieme a un estratto di ipericina. Questo tipo di prodotti non deve essere assunto per 2 settimane dopo avere assunto Gliolan.

Nelle 24 ore dopo l'assunzione di Gliolan evitare altri medicinali potenzialmente nocivi per il fegato.

### **Gliolan con cibi e bevande**

Di solito questo medicinale viene utilizzato una sola volta e precisamente tra 2 e 4 ore prima dell'anestesia per interventi chirurgici su certi tipi di tumore del cervello chiamati gliomi. Per almeno 6 ore prima dell'anestesia non si deve né bere né mangiare.

### **Gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Non è noto se Gliolan sia nocivo per il feto. Non prenda questo medicinale se è incinta.

#### *Allattamento*

Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Le donne non devono allattare per 24 ore dopo il trattamento con il medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Il medicinale di per sé non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **3. Come prendere Gliolan**

Questo medicinale è una polvere e deve essere mescolata con acqua potabile prima dell'uso. Ciò deve essere fatto dal farmacista o dall'infermiere e non da lei personalmente. La dose abituale è 20 mg di 5-ALA HCl per chilogrammo di peso corporeo. Il farmacista o l'infermiere calcoleranno la dose esatta di cui necessita. Deve bere la soluzione preparata tra 2 e 4 ore prima dell'anestesia.

Se l'anestesia/l'intervento vengono rimandati di alcune ore non si devono assumere ulteriori dosi del medicinale. Se l'intervento viene rimandato di uno o più giorni si può assumere un'altra dose del medicinale tra 2 e 4 ore prima dell'anestesia.

### **Se prende più Gliolan di quanto deve**

Se ha preso più Gliolan di quanto deve, il medico prenderà le misure necessarie a evitare eventuali problemi, compresa una protezione sufficiente dalle luci intense (per esempio la luce solare diretta).

### **Se dimentica di prendere Gliolan**

Questo medicinale si somministra una sola volta il giorno dell'intervento chirurgico, tra 2 e 4 ore prima dell'inizio dell'anestesia. Se ha dimenticato di prendere il medicinale in questo arco di tempo non è il caso di prenderlo subito prima dell'inizio dell'anestesia. In questo caso, se è possibile, si devono ritardare l'anestesia e l'intervento di almeno 2 ore.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi includono lievi alterazioni nel numero delle cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine), disturbi neurologici (disturbi che colpiscono il sistema nervoso come emiparesi [paralisi parziale di un lato del corpo]) e tromboembolismo (coaguli di sangue che possono ostruire dei vasi sanguigni). Altri effetti indesiderati spesso osservati sono vomito, nausea e leggero incremento di alcuni enzimi (transaminasi,  $\gamma$ -GT, amilasi) o della bilirubina (un pigmento della bile prodotto nel fegato dalla degradazione del pigmento rosso del sangue) nel sangue.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga immediatamente al medico.

Gli effetti indesiderati sono suddivisi nelle seguenti due categorie:

- effetti indesiderati immediati dopo aver preso Gliolan e prima dell'anestesia
- effetti indesiderati combinati di Gliolan, dell'anestesia e della resezione del tumore.

Dopo avere preso Gliolan e prima dell'inizio dell'anestesia possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati:

**Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):**

nausea, riduzione della pressione sanguigna, reazioni cutanee (per esempio rash, simile all'eritema solare).

In associazione all'anestesia e alla resezione del tumore possono verificarsi ulteriori effetti indesiderati:

**Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):**

lievi alterazioni nel numero delle cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine), e lieve incremento di alcuni enzimi (transaminasi,  $\gamma$ -GT, amilasi) o della bilirubina (un pigmento della bile prodotto nel fegato dalla degradazione del pigmento rosso del sangue) nel sangue. Queste alterazioni di solito raggiungono un picco tra 7 e 14 giorni dopo l'intervento chirurgico. Si risolveranno completamente nel giro di qualche settimana. Di solito quando si verificano queste alterazioni non si accusa nessun sintomo.

**Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):**

nausea, vomito, disturbi neurologici (disturbi che colpiscono il sistema nervoso come emiparesi [paralisi parziale di un lato del corpo], afasia [perdita totale o parziale della capacità di usare o di capire il linguaggio], convulsioni [sindromi epilettiche] ed emianopsia [cecità nella metà del campo visivo in uno o in entrambi gli occhi]), e tromboembolismo (coaguli di sangue che possono ostruire dei vasi sanguigni).

**Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):**

Riduzione della pressione sanguigna, edema cerebrale (edema del cervello).

**Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000) o con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):**

ipoestesia (diminuzione del senso del tatto) e diarrea (feci sciolte o acquose).

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Gliolan**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La soluzione ricostituita ha una stabilità fisico-chimica di 24 ore a 25 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Gliolan**

Il principio attivo è l'acido 5 aminolevulinico cloridrato (5-ALA HCl). Un flaconcino contiene 1,17 g di acido 5-aminolevulinico (5-ALA), corrispondenti a 1,5 g di 5-ALA HCl.

Un ml di soluzione ricostituita contiene 23,4 mg di 5-ALA, corrispondenti a 30 mg di 5-ALA HCl.

### **Descrizione dell'aspetto di Gliolan e contenuto della confezione**

Questo medicinale è una polvere per soluzione orale. La polvere è una pasta bianca o biancastra. La soluzione ricostituita è un liquido limpido incolore o leggermente giallastro.

Gliolan è fornito in un flaconcino di vetro e si presenta in confezioni da 1, 2 e 10 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Tel. +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

### **Produttore**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



**ALLEGATO**

**CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE APPLICATE DAGLI STATI  
MEMBRI**

## **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE APPLICATE DAGLI STATI MEMBRI**

Gli Stati Membri devono assicurare che tutte le condizioni o limitazioni che riguardano l'uso sicuro ed efficace del medicinale vengano applicate:

Gliolan deve essere utilizzato solo da neurochirurghi che abbiano frequentato un corso di addestramento in conformità con gli standard riportati dettagliatamente di seguito.

Prima del lancio, gli Stati membri concorderanno con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio misure necessarie a mettere in atto quanto segue:

- Un corso di addestramento per neurochirurghi finalizzato a ridurre al minimo il rischio e favorire un utilizzo sicuro ed efficace del medicinale. Il corso di addestramento si svolgerà presso centri qualificati e sarà condotto da docenti qualificati. Il corso comprenderà le misure mirate a ridurre al minimo gli eventi avversi associati alla chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan (in particolare gli eventi avversi neurologici gravi) attraverso un'adeguata formazione su:
  - a) La teoria e i principi fondamentali della chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan e della resezione dei gliomi maligni, compresi i metodi di identificazione delle sedi eloquenti.
  - b) Istruzioni sul posto circa l'uso del microscopio a fluorescenza, compresi i rischi e il riconoscimento dei problemi.
  - c) Differenziazione dell'intensità della fluorescenza, mantenimento della distanza di sicurezza dalle aree eloquenti, ecc.
  - d) La pratica della chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan (compresa la partecipazione ad almeno un caso trattato con la chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan in sala operatoria con istruzioni specifiche sul posto circa l'uso del microscopio o la dimostrazione di una resezione guidata dalla fluorescenza attraverso un video).
  - e) La conoscenza aggiornata dei rischi e dei benefici della chirurgia citoreduttiva nel trattamento dei pazienti affetti da glioma maligno.
  - f) La base teorica dell'accumulo delle porfirine nei gliomi maligni.
  - g) I principi tecnici che sono alla base della resezione guidata dalla fluorescenza con Gliolan.
  - h) Come identificare i candidati idonei alla resezione guidata dalla fluorescenza con Gliolan.
  - i) Come somministrare Gliolan alla dose corretta e al momento giusto e la comprensione dell'importanza dei corticosteroidi concomitanti.
  - j) Come identificare i pazienti a rischio di deficit neurologici con le resezioni guidate dalla fluorescenza con Gliolan, con particolare riguardo all'afasia e ad altri deficit focali critici.
  - k) Le tecniche di riduzione del rischio intraoperatorio (microchirurgia, monitoraggio neurofisiologico, scelta dell'approccio) e il modo di applicarle.
  - l) Come identificare la fluorescenza per la resezione utilizzando in prima persona il microscopio operatorio in sala operatoria.
  - m) I rischi e benefici delle resezioni guidate dalla fluorescenza utilizzando Gliolan.

Un docente qualificato deve possedere i seguenti requisiti minimi:

- Qualifica di neurochirurgo in conformità con la normativa locale e nazionale.
- Avere già partecipato con successo a un corso di addestramento o un corso equivalente durante lo studio di fase III.
- Esperienza con la chirurgia guidata dalla fluorescenza con Gliolan in almeno 20 casi.

Un centro di addestramento qualificato deve possedere i seguenti requisiti minimi:

- Un microscopio modificato per la resezione guidata dalla fluorescenza.
- Un numero sufficiente di casi (almeno 10 pazienti all'anno) di gliomi maligni (grado III e IV dell'OMS).
- Tecniche di monitoraggio neurofisiologico per la chirurgia nelle aree cerebrali eloquenti.