

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes (5-ALA), kas atbilst 1,5 g 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (*5-aminolevulinic acid hydrochloride*) (5-ALA HCl).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 23,4 mg 5-ALA, kas atbilst 30 mg 5-ALA HCl.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir baltā vai pelēkbaltā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gliolan ir indicēts pieaugušiem pacientiem ļaundabīgo audu vizualizācijai ļaundabīgas gliomas (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas) operācijas laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst lietot tikai pieredzējuši neiroķirurgi, kuri labi pārzina ļaundabīgo gliomu operāciju gaitu un kuriem ir izsmeltošas zināšanas par galvas smadzeņu funkcionālo anatomiju, un kuri ir pabeiguši apmācības kursu fluorescences vadītas ķirurģijas metodēs.

Devas

Ieteicamā deva ir 20 mg 5-ALA HCl uz vienu ķermeņa masas kilogramu.

Pacienti ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem

Pētījumi ar pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu vai nieru funkcijas traucējumiem nav veikti. Tādēļ šīs zāles šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Gados vecāki pacienti

Nav īpašu lietošanas norādījumu gados vecākiem pacientiem ar normālu orgānu funkciju.

Pediatriskā populācija

Gliolan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šķīdums jālieto iekšķīgi trīs stundas (laika diapazons 2-4 stundas) pirms anestēzijas.

5-ALA lietošana apstākļos, kas atšķiras no apstākļiem klīnisko pētījumu laikā, ir saistīta ar nezināmu risku.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai porfirīniem.
- Akūta vai hroniska porfirija.
- Grūtniecība (skatīt 4.6 un 5.3 apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Galvas smadzeņu audu fluorescence, ko izraisa 5-ALA, nesniedz informāciju par audu neiroloģisko pamatfunkciju. Tādēļ fluorescējošo audu rezekcija rūpīgi jāapsver, ņemot vērā fluorescējošo audu neiroloģisko funkciju.

Īpaša piesardzība jāievēro, operējot pacientus, kuriem audzējs atrodas svarīgu neiroloģisko funkciju pildošu rajonu tiešā tuvumā un pastāv fokāls deficīts (piem., afāzija, redzes traucējumi un parēze), kas neuzlabojas, lietojot kortikosteroīdus. Konstatēts, ka šiem pacientiem rezekcija fluorescences vadībā rada lielāku kritisku neiroloģisku traucējumu attīstības risku. Neatkarīgi no fluorescences intensitātes jāievēro vismaz 1 cm liels drošs attālums līdz garozas un zemgarozas regulācijas centriem.

Visiem pacientiem, kuriem audzējs atrodas svarīgas neiroloģiskas funkcijas pildoša rajona tuvumā, pirms operācijas vai operācijas laikā ir jāveic pasākumi, lai saglabātu drošus rezekcijas attālumus.

24 stundas pēc šo zāļu lietošanas jāizvairās no spilgtas gaismas (piem., operācijas galda apgaismojuma, tiešas saules gaismas vai spilgta, fokusēta iekštelpu apgaismojuma) iedarbības uz acīm vai ādu.

Vienlaicīgi nedrīkst lietot citas iespējami fototoksiskas vielas (piem., tetraciklīnus, sulfonamīdus, fluorhinolonus, asinszāles ekstraktus) (skatīt arī 5.3 apakšpunktu).

24 stundas pēc lietošanas nedrīkst lietot citas iespējami hepatotoksiskas zāles.

Pacientiem, kuri slimo ar sirds un asinsvadu slimībām, šīs zāles jālieto piesardzīgi, jo literatūrā ziņots par sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās gadījumiem, plaušu artērijas sistoliskā un diastoliskā spiediena pazemināšanās gadījumiem, kā arī plaušu asinsvadu rezistences samazināšanās gadījumiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz 2 nedēļām pēc Gliolan lietošanas pacienti nedrīkst lietot nekādus fotosensibilizējošus līdzekļus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par 5-ALA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Daži ierobežoti pētījumi ar dzīvniekiem liecina par 5-ALA embriotoksisku aktivitāti, ja zāļu lietošanas laikā dzīvnieki bijuši pakļauti gaismas iedarbībai (skatīt 5.3 apakšpunktu). Tādēļ Gliolan grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai 5-ALA vai tā metabolīts protoporfirīns IX (PPIX) izdalās cilvēka pienā. Nav pētīta 5-ALA vai PPIX izdalīšanās dzīvnieku pienā. 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par 5-ALA ietekmi uz auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama. Spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus ietekmē pati ārstēšana, nevis zāles.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Blakusparādības, kas novērotas pēc šo gliomu rezekcijai fluorescences vadībā paredzēto zāļu lietošanas ir iedalītas šādās divās kategorijās:

- tūlītējas reakcijas, kas rodas pēc zāļu iekšķīgas lietošanas un pirms anestēzijas (= aktīvai vielai raksturīgas blakusparādības);
- kombinēta 5-ALA, anestēzijas un audzēja rezekcijas rezultātā radusies iedarbība (= procedūrai raksturīgas blakusparādības).

Būtiskākās blakusparādības ir anēmija, trombocitopēnija, leukocitoze, neiroloģiski traucējumi un trombembolija. Bieži konstatētas blakusparādības ir vemšana, slikta dūša un paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts alanīnaminotransferāzes, aspartātaminotransferāzes, gamma glutamiltransferāzes līmenis un amilāzes līmenis asinīs.

Blakusparādību apkopojums tabulā

Ļoti bieži ($\geq 1/10$).

Bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$).

Retāk ($\text{no } \geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$).

Reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1\,000$).

Ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vielai raksturīgas blakusparādības

Sirds funkcijas traucējumi	<u>Retāk:</u> hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Retāk:</u> slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Retāk:</u> fotosensitivitātes reakcija, fotodermatoze

Ar procedūru saistītās blakusparādības

Ar procedūru saistīto neiroloģisko blakusparādību izteiktība un biežums atkarīgs no galvas smadzeņu audzēja lokalizācijas un smadzeņu regulācijas centru tuvumā esošo audzēja audu rezekcijas pakāpes (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži:</u> anēmija, trombocitopēnija, leukocitoze
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Bieži:</u> neiroloģiski traucējumi (piem., hemiparēze, afāzija, krampji, hemianopsija) <u>Retāk:</u> smadzeņu tūska <u>Ļoti reti:</u> hipestēzija
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Retāk:</u> hipotensija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Bieži:</u> trombembolija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Bieži:</u> vemšana, slikta dūša <u>Ļoti reti:</u> caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži:</u> paaugstināta bilirubīna

	koncentrācija asinīs, paaugstināta alanīnaminotransferāzes koncentrācija, paaugstināta aspartātamīnotransferāzes koncentrācija, paaugstināta gamma glutamīltransferāzes koncentrācija, paaugstināta amilāzes koncentrācija asinīs
--	---

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vienas grupas pētījumā, kurā piedalījās 21 vesels vīriešu kārtas brīvprātīgais, 24 stundu laikā pēc iekšķīgas 5-ALA HCl lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas, pakļaujot ādu tiešai UVA starojuma iedarbībai, bija iespējams izprovocēt ādas eritēmas veidošanos. 1 no 21 brīvprātīgā ziņots par vieglu sliktu dūšu, kas bija saistīta ar zāļu lietošanu.

Citā viena centra pētījumā 21 pacients ar ļaundabīgu gliomu saņēma 5-ALA HCl devā 0,2, 2 vai 20 mg/kg ķermeņa masas, kam sekoja audzēja rezekcija fluorescences vadībā. Vienīgā blakusparādība, par kuru ziņots šī pētījuma laikā, bija viens viegla saules apdeguma gadījums, kas radās pacientam, kurš ārstēšanā saņēma lielāko zāļu devu.

Vienas grupas pētījumā, kurā tika iekļauti 36 pacienti ar ļaundabīgu gliomu, 4 pacientiem tika ziņots par ar zālēm saistītām nevēlamām blakusparādībām (vienam pacientam viegla caureja, vienam pacientam vidēji izteikta hipestēzija, vienam pacientam vidēji izteikti drebuļi un vienam pacientam arteriāla hipotensija 30 minūtes pēc 5-ALA lietošanas). Visi pacienti saņēma zāles devā 20 mg/kg ķermeņa masas un visiem tika veikta rezekcija fluorescences vadībā. Novērošanas laiks bija 28 dienas.

Salīdzinošā, atklātā III fāzes pētījumā (MC-ALS.3/GLI) 201 pacientam ar ļaundabīgām gliomām tika lietots 5-ALA HCl devā 20 mg/kg ķermeņa masas, un 176 no šiem pacientiem tika veikta audzēja rezekcija fluorescences vadībā un sekojoša staru terapija. 173 pacientiem tika veikta standarta rezekcija bez zāļu ievadīšanas un sekojoša staru terapija. Novērošanas periods pēc zāļu lietošanas bija vismaz 180 dienas. 2/201 (1,0 %) pacienta tika ziņots par vismaz iespējami ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām: vieglu vemšanu 48 stundas pēc operācijas un vieglu fotosensitivitāti 48 stundas pēc operācijas. Otram pacientam zāles nejauši tika pārdozētas (1 580 mg vietā tika lietoti 3 000 mg). Elpošanas mazspēja, par ko ziņoja šim pacientam, tika novērsta, piemērojot ventilēšanu, un pilnībā izzuda. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 5-ALA HCl, novēroja izteiktāku pārejošu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanos bez klīniskiem simptomiem. Maksimālas koncentrācijas vērtības novēroja laikā no 7 līdz 14 dienai pēc zāļu lietošanas. Tika novērota amilāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas un leukocītu skaita palielināšanās, bet trombocītu un eritrocītu skaita samazināšanās, tomēr atšķirības starp ārstēšanas grupām nebija statistiski nozīmīgas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veicot klīnisko pētījumu, 63 gadus vecam pacientam ar diagnosticētu sirds un asinsvadu slimību 5-ALA HCl netīšām tika pārdozēts (1 580 mg vietā tika lietoti 3 000 mg). Operācijas laikā viņam attīstījās elpošanas mazspēja, kas tika novērsta, piemērojot ventilēšanu. Pēc operācijas pacientam novēroja arī sejas eritēmu. Tika konstatēts, ka pētījuma laikā pacients tika pakļauts lielākai gaismas iedarbībai par atļauto. Elpošanas mazspēja un eritēma pilnībā izzuda.

Pārdozēšanas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic atbalstoši pasākumi, ietverot pietiekamu aizsardzību pret spēcīgas gaismas avotiem (piem., tiešu saules gaismu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, sensibilizatori, ko izmanto fotodinamiskajā terapijā, ATKĶ kods: L01XD04

Darbības mehānisms

5-ALA ir dabisks bioķīmisks hēma priekštecis, kas vairākās enzīmu reakcijās tiek metabolizēts līdz fluorescējošiem porfirīniem, īpaši, PPIX. 5-ALA sintēzi regulē intracelulārā brīvā hēma daudzums ar negatīvās atgriezeniskās saites mehānismu. Pārlieta 5-ALA eksogēna lietošana novērš negatīvo atgriezenisko saiti, un mērķaudos notiek PPIX uzkrāšanās. Redzamas gaismas klātbūtnē PPIX fluorescenci (fotodinamiskais efekts) noteiktos mērķaudos var izmantot fotodinamiskai diagnostikai.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sistēmiskas 5-ALA lietošanas rezultātā tiek pārslogots porfirīna metabolisms šūnā, un dažādos epitēlija un audzēja audos uzkrājas PPIX. Konstatēts, ka ļaundabīgas gliomas audi (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas, piem., multiformā glioblastoma, gliosarkoma vai anaplastiskā astrocitoma) pēc 5-ALA lietošanas sintezē un uzkrāj porfirīnus. Baltajā vielā PPIX koncentrācija ir būtiski mazāka nekā garozā un audzējā. Var tikt skarti arī audi, kas ietver audzēju, un normālie galvas smadzeņu audi. Tomēr PPIX veidošanās, ko ierosina 5-ALA, daudz izteiktāka ir ļaundabīgos audos nekā normālos galvas smadzeņu audos.

Turpretī zemu diferencētos audzējos (I un II stadija pēc PVO klasifikācijas, piem., meduloblastoma, oligodendroglioma) pēc aktīvās vielas lietošanas fluorescenci nenovēro. Galvas smadzeņu metastāžu gadījumā novēro neatbilstošu fluorescenci vai arī fluorescences nav vispār.

PPIX uzkrāšanās fenomenu III un IV stadijas ļaundabīgās gliomās pēc PVO klasifikācijas var izskaidrot ar lielāku 5-ALA uzņemšanu audzēja audos vai izmainītu to enzīmu (piem., ferrohelatāzes) darbību vai aktivitāti, kas iesaistīti hemoglobīna biosintēzē audzēja šūnās. Lielāku 5-ALA uzņemšanu var izskaidrot ar bojātu hematoencefalisko barjeru, pastiprinātu jaunu asinsvadu veidošanos un pārmērīgu membrānas transportieru ekspresiju gliomas audos.

Apstarojot ar zilo gaismu ($\lambda=400-410$ nm), PPIX izteikti fluorescē (maksimumu novēro pie $\lambda=635$ nm), un šo fluorescenci iespējams saskatīt, attiecīgi pielāgojot standarta neiroķirurģijas mikroskopu.

Fluorescences starojumu var iedalīt spēcīgā (blīvā) sarkanā fluorescencē (atbilst vitāliem, norobežotiem audzēja audiem) un vājā sārtā fluorescencē (atbilst infiltrējošām audzēja šūnām), bet normālie galvas smadzeņu audi, kuros nav palielinātas PPIX koncentrācijas, atstaro violeti-zilo gaismu un izskatās zili.

Klīniskā efektivitāte un drošums

I/II fāzes pētījumā, kurā tika iekļauts 21 pacients, tika noteikta devas-efektivitātes attiecība starp devas lielumu un fluorescences intensitāti un kvalitāti audzēja serdē. Lielākas 5-ALA devas uzlaboja fluorescences kvalitāti un palielināja audzēja serdes fluorescences intensitāti salīdzinājumā ar audzēja serdes demarkāciju standarta baltā, monotonā, nekrietošā apgaismojumā. Tika noteikts, ka visefektīvākā ir vislielākā deva (20 mg/kg ķermeņa masas).

Tika konstatēta audu fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība – 84,8 % (90 % TI: 70,7 % – 93,8 %). Šī vērtība tika definēta kā pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija pozitīva audzēja šūnu atrade visās biopsijās, kas ņemtas no vājas un spēcīgas fluorescences rajoniem. Spēcīgas fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība bija augstāka (100,0 %; 90 % TI: 91,1 % – 100,0 %) nekā vājas fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība (83,3 %; 90 % TI: 68,1 % – 93,2 %). Rezultāti pamatojās uz II fāzes pētījuma datiem, kurā tika iekļauti 33 pacienti, kas saņēma 5-ALA HCl devā 20 mg/kg ķermeņa masas.

Iegūtā fluorescence tika izmantota kā ļaundabīgas gliomas audu marķieris operācijas laikā ar mērķi uzlabot šo audzēju ķirurģisku rezekciju.

III fāzes pētījumā 349 pacienti ar aizdomām par ļaundabīgu gliomu, kuru iespējams pilnībā rezecēt, izmantojot kontrastvielas pastiprinājumu, tika randomizēti vai nu grupā, kurā pēc 5-ALA HCl lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas tika veikta rezekcija fluorescences vadībā, vai grupā, kurā tika veikta standarta rezekcija baltā gaismā. Ar kontrastvielu iezīmētu audzēju rezecēja 64 % pacientu eksperimentālajā grupā, salīdzinot ar 38 % kontroles grupā ($p < 0,0001$).

Vizītē, kas notika sešus mēnešus pēc audzēja rezekcijas, 20,5 % pacientu, kuri ārstēšanā bija saņēmuši 5-ALA un 11 % pacientu, kuriem tika veikta standarta operācija, bija dzīvi un viņiem nenovēroja audzēja progresēšanu. Atšķirība, pārbaudot ar χ^2 testu, bija statistiski ticama ($p = 0,015$).

Šajā pētījumā netika novērots būtisks kopējās dzīvildzes pagarinājums; taču pētījuma mērķis nebija šādas atšķirības atklāšana.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārīgs raksturojums

Šīs zāles labi šķīst ūdens šķīdumos. Pats 5-ALA nav fluorescējošs pēc iekšķīgas lietošanas, bet to uzkrāj audzēja audi (sk. 5.1 apakšpunktu) un tas šūnās metabolizējas par fluorescējošiem porfirīniem, galvenokārt PPIX.

Uzsūkšanās

5-ALA HCl iekšķīgi lietojamais šķīdums tiek ātri un pilnīgi absorbēts; maksimālā 5-ALA koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5-2 stundas pēc iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas. 24 stundas pēc iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas koncentrācija plazmā samazinās līdz sākotnējam līmenim. Uztura ietekme nav pētīta, jo šīs zāles pārsvarā tiek lietotas tukšā dūšā pirms anestēzijas uzsākšanas.

Izkliede un biotransformācija

5-ALA galvenokārt uzkrājas aknās, nierēs, endotēlijā un ādā, kā arī ļaundabīgās gliomās (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas) un tur metabolizējas par fluorescējošo PPIX. Četras stundas pēc 5-ALA HCl iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas tiek sasniegta maksimālā PPIX koncentrācija plazmā. Turpmāko 20 stundu laikā PPIX koncentrācija plazmā strauji samazinās un 48 stundas pēc zāļu lietošanas to nav iespējams noteikt. Lietojot ieteiktajā iekšķīgi lietojamā devā – 20 mg/kg ķermeņa masas, atšķirība starp audzēja audu fluorescenci un normālo galvas smadzeņu audu fluorescenci parasti ir izteikta, un vismaz 9 stundas audzēja audus iespējams vizuāli atšķirt violeti-zilā gaismā.

Ziņots ne tikai par audzēja audu fluorescenci, bet arī par asinsvadu pinuma (*plexus chorioideus*) fluorescenci. 5-ALA uzkrāj un metabolizē par PPIX arī citi audi, piem., aknas, nieres un āda (sk. apakšpunktu 4.4). Nav zināma 5-ALA saistīšanās spēja ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

5-ALA tiek ātri eliminēts – tā terminālais pusperiods ir 1-3 stundas. Aptuveni 30 % no iekšķīgi lietotās devas 20 mg/kg ķermeņa masas 12 stundu laikā tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Dažādas iekšķīgi lietotas 5-ALA devas ir proporcionālas šo zāļu AUC_{0-inf} vērtībām.

Pacienti ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem

Nav pētīta 5-ALA farmakokinētika pacientiem ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm, žurkām un suņiem ir veikti standarta drošības farmakoloģiskie eksperimenti, izsargājoties no gaismas iedarbības. 5-ALA lietošana neietekmē kuņģa-zarnu trakta un centrālās nervu sistēmas funkcijas. Nevar izslēgt nelielu salurēzes pieaugumu.

Vienreizēju lielu 5-ALA devu lietošana pelēm un žurkām izraisa nespecifisku nepanesamību bez makroskopiskām patoloģijām vai vēlinas toksicitātes pazīmēm. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas veikti žurkām un suņiem, konstatētas no devas atkarīgas blakusparādības, kas ietekmē histoloģiskas izmaiņas žults vadā (neatgriezeniskas 14 dienu ilga novērošanas perioda laikā), pārejošs transamināžu, LDH, kopējā bilirubīna, kopējā holesterīna, kreatinīna, urīnvielas koncentrācijas pieaugums un vemšana (tikai suņiem). Lietojot lielākas devas narkozē esošam sunim, radās sistēmiskas toksicitātes pazīmes (sirds-asinsvadu un elpošanas sistēmas): pie intravenozas devas 45 mg/kg ķermeņa masas tika atzīmēta neliela perifērā arteriālā asinsspiediena samazināšanās un kreisā kambara sistoliskā spiediena samazināšanās. Piecas minūtes pēc zāļu lietošanas vērtības atgriezās sākuma stāvoklī. Tiek uzskatīts, ka novērotā kardiovaskulārā iedarbība ir saistīta ar intravenozo ievadīšanas ceļu.

Fototoksicitāte, ko *in vitro* un *in vivo* novēro pēc ārstēšanas ar 5-ALA, acīmredzot ir cieši saistīta ar no devas un laika atkarīgās PPIX sintēzes indukciju apstarotajās šūnās vai audos. Novērota tauku šūnu destrukcija, perēkļveida epidermas nekroze ar pārejošu akūtu iekaisumu un difūzas reaktīvas izmaiņas keratinocītos, kā arī pārejoša sekundāra tūska un dermas iekaisums. Izmaiņas ādā, kas tika pakļauta gaismas iedarbībai, pilnībā izzuda, izņemot pastāvīgu matu folikulu skaita samazināšanos. Tādēļ vismaz 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas ieteicams ievērot vispārīgus aizsardzības pasākumus, lai aizsargātu acis un ādu no gaismas.

Lai gan nav veikti centrāli pētījumi par reproduktivitāti un 5-ALA ietekmi uz attīstību, var secināt, ka 5-ALA ierosinātā porfirīnu sintēze var izraisīt embriotoksisku iedarbību pelēm, žurkām un cāļiem tikai vienlaicīgas tiešas gaismas iedarbības apstākļos. Tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecēm. Lielu, vienreizēju 5-ALA devu lietošana žurkām atgriezeniski mazināja tēviņu auglību divas nedēļas pēc zāļu lietošanas.

Lielākā daļa genotoksicitātes pētījumu, kas veikti tumsā, neliecināja par 5-ALA genotoksisko potenciālu. Aktīvā viela potenciāli ierosina fotogenotoksicitāti pēc sekojošas apstarošanas vai gaismas iedarbības, kas acīmredzami ir saistīta ar porfirīnu sintēzes ierosināšanu.

Nav veikti ilgtermiņa *in vivo* kancerogenitātes pētījumi. Tomēr, ņemot vērā terapeitisko indikāciju, vienreizēja, iekšķīga 5-ALA lietošana varētu nebūt saistīta ar nopietnu potenciālu kancerogēnu risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Sagatavots šķīdums

Sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas 25 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains II tipa stikla flakons ar butila gumijas aizbāzni, kurā ir 1,5 g pulvera izšķīdināšanai 50 ml dzeramā ūdens.

Iepakojuma lielumi: 1, 2 un 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Iekšķīgi lietojamais šķīdums tiek pagatavots, izšķīdinot viena flakona pulveri 50 ml dzeramā ūdens. Sagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķidrums.

Gliolan ir paredzētas vienreizējai lietošanai, un saturs, kas paliek pāri pēc pirmās lietošanas, ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

Tālr. + 49 4103 8006 0

Fakss: +49 4103 8006 100

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/413/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. 07. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. 12. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

Atjaunotais RPP jāiesniedz līdz 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Gliolan drīkst lietot tikai neiroķirurgi, kas apmeklējuši apmācības kursu, kas rīkots atbilstoši turpmāk sīkāk aprakstītajiem standartiem:

Pirms zāļu nonākšanas tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam, vienojoties ar dalībvalstu kompetentajām iestādēm, jāievieš:

- apmācības kurss neiroķirurgiem, kura mērķis ir riska mazināšana un zāļu drošas un efektīvas izmantošanas veicināšana. Kurss tiks rīkots kvalificētos mācību centros kvalificētu instruktoru vadībā. Kurša programmā būs informācija par pasākumiem nevēlamu blakusparādību (īpaši nopietnu neiroloģisku blakusparādību) mazināšanai saistībā ar Gliolan fluorescences vadītām operācijām, sniedzot atbilstošas zināšanas šādās jomās:
 - a) Gliolan fluorescences vadītu operāciju un ļaundabīgas gliomas rezekcijas teorija un pamatprincipi, ietverot regulācijas centru noteikšanas metodes;
 - b) norādījumi par fluorescences mikroskopa lietošanu darba vietā, tostarp kļūdu un problēmu apzināšana;
 - c) fluorescences intensitātes diferenciacija, saglabājot drošu attālumu no regulācijas centriem smadzenēs;
 - d) Gliolan fluorescences vadītu operāciju prakse (tostarp piedalīšanās vismaz vienā Gliolan fluorescences vadītā operācijā, operāciju zālē izmantojot norādījumus par mikroskopa lietošanu vai ar fluorescenci vadītas rezekcijas video demonstrējums);
 - e) pašreizējā izpratne par citoreduktīvās ķirurģijas ieguvumiem un riskiem, ārstējot pacientus ar ļaundabīgām gliomām;
 - f) porfirīna uzkrāšanās ļaundabīgajās gliomās teorētiskais pamatojums;
 - g) fluorescences vadītas rezekcijas tehniskie principi, izmantojot Gliolan;
 - h) kā noteikt piemērotus kandidātus fluorescences vadītu rezekciju veikšanai, izmantojot Gliolan;
 - i) kā lietot Gliolan pareizā devā un laika režīmā un izprast vienlaicīgas kortikosteroīdu izmantošanas svarīgumu;
 - j) kā identificēt pacientus ar neiroloģiska deficīta risku, izmantojot fluorescences vadītu rezekciju ar Gliolan, pievēršot īpašu uzmanību afāzijai un citām kritiskām fokālā deficīta izpausmēm;
 - k) riska mazināšanas paņēmieni operācijas laikā (mikroķirurģijas tehnika, neirofizioloģiskā kontrole, pieejas izvēle) un kā tos īstenot;
 - l) kā noteikt rezekcijai nepieciešamo fluorescenci, praktiski izmantojot operāciju mikroskopu operāciju zālē;
 - m) ieguvumi un riski, veicot fluorescences vadītas rezekcijas ar Gliolan.

Minimālās prasības kvalificētam instruktoram ir šādas:

- vietējām valsts prasībām atbilstošs neiroķirurģu asociācijas sertifikāts;
- iepriekšēja sekmīga piedalīšanās apmācību kursā vai līdzvērtīgā kursā III fāzes klīniskā pētījuma laikā;
- pieredze, piedaloties vismaz 20 Gliolan fluorescences vadītās operācijās.

Minimālās prasības kvalificētam mācību centram ir šādas:

- mikroskops, kas pārveidots rezekciju veikšanai fluorescences vadībā;
- pietiekams ļaundabīgās gliomas (pēc PVO klasifikācijas III un IV stadijas) pacientu skaits (vismaz 10 pacienti gadā);
- neirofizioloģiskās kontroles tehnika operācijām smadzeņu regulācijas centru apvidū.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
5-aminolevulinic acid hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes, kas atbilst 1,5 g 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (5-ALA HCl).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 23,4 mg 5-aminolevulīnskābes, kas atbilst 30 mg 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (5-ALA HCl).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

1 flakons
2 flakoni
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:
Sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks: 24 stundas temperatūrā 25 °C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Vienreizējas lietošanas flakons – iznīciniet saturu, kas paliek pāri pēc pirmās lietošanas.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona marķējums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
5-aminolevulinic acid hydrochloride

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes, kas atbilst 1,5 g 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (5-ALA HCl).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Vienreizējas lietošanas flakons – iznīciniet saturu, kas paliek pāri pēc pirmās lietošanas.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

medac GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai *5-aminolevulinic acid hydrochloride*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gliolan un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gliolan lietošanas
3. Kā lietot Gliolan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gliolan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gliolan un kādam nolūkam tās lieto

Gliolan izmanto, lai audzēju operāciju laikā vizualizētu noteiktus smadzeņu audzējus (tā saucamās ļaundabīgās gliomas).

Gliolan satur vielu, ko sauc par aminolevulīnskābi (5-ALA). 5-ALA vairāk uzkrājas audzēja šūnās, kur tas pārveidojas citā, līdzīgā vielā. Ja pēc tam uz audzēju iedarbojas ar zilo gaismu, šī jaunā viela izstaro sarkanīgi violetu gaismu, kas palīdz labāk saskatīt, kuri ir veselie audi un kuri ir audzēja audi. Tas palīdz ķirurgam izoperēt pēc iespējas pilnīgāk audzēju, saglabājot neskartus veselos audus.

2. Kas Jums jāzina pirms Gliolan lietošanas

Nelietojiet Gliolan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret 5-ALA vai porfirīniem;
- zināmas akūtas vai hroniskas porfirijas (t. i., iedzimti vai iegūti noteiktu enzīmu, kas piedalās asins sarkanā pigmenta sintēzē, traucējumi) vai aizdomu gadījumā par šo slimību;
- ja esat grūtniece vai pastāv aizdomas par grūtniecību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gliolan lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas **izvairieties no spilgtas gaismas** (piemēram, operācijas apgaismojuma, tiešas saules gaismas vai spilgta, fokusēta iekštelpu apgaismojuma) iedarbības uz **acīm un ādu**.
- Ja Jūs slimojat vai esat slimojis ar **sirds slimību**, Jums tas jāizstāsta savam ārstam. Šajā gadījumā zāles jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties asinsspiediens.

Pacienti ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem

Pētījumi pacientiem ar pavājinātām aknu vai nieru funkcijām nav veikti. Tādēļ šīs zāles šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Gados vecāki pacienti

Nav īpašu norādījumu par lietošanu gados vecākiem pacientiem ar normālu orgānu funkciju.

Bērni un pusaudži (< 18 gadi)

Nav pieredzes par Gliolan lietošanu bērniem un pusaudžiem. Tādēļ šīs zāles šajā vecuma grupā nav ieteicams lietot.

Citas zāles un Gliolan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, īpaši par zālēm, kas var izraisīt ādas kairinājumu, ja āda tiek pakļauta spilgtas gaismas iedarbībai (piem., dažiem zāļu veidiem, ko sauc par antibiotikām), kā arī par zālēm, ko var iegādāties bez receptes (piem., hipericīna vai asinszāles ekstraktiem). Ir ziņots par vienu 5 dienas ilgu smagu saules apdeguma gadījumu pacientam, kas šīs zāles bija lietojis kopā ar asinszāles ekstraktu. Pēc Gliolan lietošanas šādas zāles nedrīkst lietot līdz 2 nedēļām ilgi.

24 stundu laikā pēc Gliolan lietošanas nelietojiet citas zāles, kas varētu bojāt aknas.

Gliolan kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles parasti tiek lietotas tikai vienu reizi, proti, 2-4 stundas pirms anestēzijas noteiktu smadzeņu audzēju, tā saucamo gliomu, operācijai. Vismaz 6 stundas pirms anestēzijas uzsākšanas Jūs nedrīkstat ne dzert, ne ēst.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav zināms, vai Gliolan lietošana var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja esat grūtniece, nelietojiet šīs zāles.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Mātes, kuras baro bērnu ar krūti, 24 stundas pēc ārstēšanās ar šīm zālēm nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Gliolan

Šīs zāles ir pulveris, kas pirms lietošanas jā sajauc ar dzeramo ūdeni. To vienmēr izdara farmaceits vai medmāsa, nevis Jūs. Parastā deva ir 20 mg 5-ALA HCl uz vienu ķermeņa masas kilogramu. Farmaceits vai medmāsa aprēķinās precīzu Jums nepieciešamo devu. Sagatavotais šķīdums Jums jāizdzer 2-4 stundas pirms anestēzijas.

Ja anestēzija/operācija tiek atlikta uz pāris stundām, nedrīkst lietot papildu zāļu devas. Ja operācija tiek atlikta uz vienu vai vairākām dienām, 2-4 stundas pirms anestēzijas var lietot vēl vienu šo zāļu devu.

Ja esat lietojis Gliolan vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Gliolan vairāk nekā noteikts, Jūsu ārsts izlems par nepieciešamajiem pasākumiem, lai izvairītos no problēmām, tostarp par pietiekamu aizsardzību pret spēcīgas gaismas avotiem (piemēram, tiešu saules gaismu).

Ja esat aizmirsis lietot Gliolan

Šīs zāles tiek lietotas vienu reizi tikai operācijas dienā, 2-4 stundas pirms anestēzijas uzsākšanas. Ja esat aizmirsis lietot šīs zāles šajā laika posmā, nav ieteicams tās lietot tieši pirms anestēzijas uzsākšanas. Šādā gadījumā, ja iespējams, anestēzija un operācija jāatliek vismaz uz 2 stundām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Būtiskākās blakusparādības ir nelielas izmaiņas asins ainā (sarkanās un baltās asins šūnas un trombocīti), neiroloģiski traucējumi (nervu sistēmu ietekmējoši traucējumi (piem., hemiparēze [vienas ķermeņa puses daļēja paralīze]) un trombembolija (asins trombi, kuri var nosprostot asinsvadus)). Bieži konstatētās papildu blakusparādības ir vemšana, nelabums (slikta dūša) un neliela dažu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (transamināzes, γ -GT, amilāze) vai bilirubīna (žults pigments, kas izstrādājas aknās, sadaloties sarkanajam asins pigmentam) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādas sūdzības.

Blakusparādības ir iedalītas šādās divās kategorijās:

- tūlītējās blakusparādības pēc Gliolan lietošanas un pirms anestēzijas;
- Gliolan, anestēzijas un audzēja rezekcijas kombinētās blakusparādības.

Pēc Gliolan lietošanas un pirms anestēzijas uzsākšanas var būt šādas blakusparādības:

Retākas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

slikta dūša (nelabums), pazemināts asinsspiediens, ādas reakcijas (piemēram, izsitumi, kas līdzīgi saules apdegumam).

Kombinācijā ar anestēziju un audzēja izgriešanu var būt šādas blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

nelielas asins šūnu (sarkano un balto asins šūnu, trombocītu) skaita izmaiņas un neliels dažu enzīmu (transamināžu, γ -GT, amilāzes) vai bilirubīna (žults pigments, kas veidojas aknās, sabrūkot sarkanajam asins pigmentam) koncentrācijas pieaugums asinīs. Šīs izmaiņas ir vislielākās no 7. līdz 14. dienai pēc operācijas. Tās pilnībā izzūd dažu nedēļu laikā. Šo izmaiņu laikā Jums parasti nebūs nekādu simptomu.

Biežas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

slikta dūša (nelabums), vemšana, neiroloģiski traucējumi (traucējumi, kas ietekmē nervu sistēmu, piemēram, hemiparēze (ķermeņa vienas puses daļēja paralīze), afāzija (pilnīga vai daļēja nespēja lietot vai saprast valodu), krampji (lēkmes) un hemianopsija (nespēja saskatīt pusi redzes lauka ar vienu vai abām acīm)), trombembolija (asins recekļi, kas var nosprostot asinsvadus).

Retākas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

asinsspiediena pazemināšanās, smadzeņu tūska.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem) vai nezināmas (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

hipestēzija (taustes sajūtas samazināšanās) un caureja (šķidri vai ūdeņaini izkārnījumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gliolan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas 25 °C temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gliolan satur

Aktīvā viela ir 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīds (5-ALA HCl). Viens flakons satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes (5-ALA), kas atbilst 1,5 g 5-ALA HCl).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 23,4 mg 5-ALA, kas atbilst 30 mg 5-ALA HCl.

Gliolan ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir baltā vai pelēkbaltā krāsā. Sagatavots šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķidrums.

Gliolan ir pieejamas šādos iepakojumos: 1, 2 un 10 stikla flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

Tālr.: + 49 4103 8006-0

Fakss: + 49 4103 8006-100

Ražotājs

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

PIELIKUMS

**NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ ZĀĻU DROŠU UN EFEKTĪVU
LIETOŠANU, KAS JĀĪSTENO DALĪBVALSTĪM**

NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ ZĀĻU DROŠU UN EFEKTĪVU LIETOŠANU, KAS JĀĪSTENO DALĪBVALSTĪM

Dalībvalstīm jānodrošina, lai tiktu īstenoti visi nosacījumi vai ierobežojumi attiecībā uz zāļu drošu un efektīvu lietošanu:

Gliolan drīkst lietot tikai neiroķirurgi, kas apmeklējuši apmācības kursu, kas rīkots atbilstoši turpmāk sīkāk aprakstītajiem standartiem:

Pirms zāļu nonākšanas tirgū dalībvalstīm jāvienojas ar reģistrācijas apliecības īpašnieku par šādu pasākumu ieviešanu:

- apmācības kurss neiroķirurgiem, kura mērķis ir riska mazināšana un zāļu drošas un efektīvas izmantošanas veicināšana. Kurss tiks rīkots kvalificētos mācību centros kvalificētu instruktoru vadībā. Kurša programmā būs informācija par pasākumiem nevēlamu blakusparādību (īpaši nopietnu neiroloģisku blakusparādību) mazināšanai saistībā ar Gliolan fluorescences vadītām operācijām, sniedzot atbilstošas zināšanas šādās jomās:
 - a) Gliolan fluorescences vadītu operāciju un ļaundabīgas gliomas rezekcijas teorija un pamatprincipi, ietverot regulācijas centru noteikšanas metodes;
 - b) norādījumi par fluorescences mikroskopa lietošanu darba vietā, tostarp kļūdu un problēmu apzināšana;
 - c) fluorescences intensitātes diferenciacija, saglabājot drošu attālumu no regulācijas centriem smadzenēs;
 - d) Gliolan fluorescences vadītu operāciju prakse (tostarp piedalīšanās vismaz vienā Gliolan fluorescences vadītā operācijā, operāciju zālē izmantojot norādījumus par mikroskopa lietošanu vai ar fluorescenci vadītas rezekcijas video demonstrējums);
 - e) pašreizējā izpratne par citoreduktīvās ķirurģijas ieguvumiem un riskiem, ārstējot pacientus ar ļaundabīgām gliomām;
 - f) porfirīna uzkrāšanās ļaundabīgajās gliomās teorētiskais pamatojums;
 - g) fluorescences vadītas rezekcijas tehniskie principi, izmantojot Gliolan;
 - h) kā noteikt piemērotus kandidātus fluorescences vadītu rezekciju veikšanai, izmantojot Gliolan;
 - i) kā lietot Gliolan pareizā devā un laika režīmā un izprast vienlaicīgas kortikosteroīdu izmantošanas svarīgumu;
 - j) kā identificēt pacientus ar neiroloģiska deficīta risku, izmantojot fluorescences vadītu rezekciju ar Gliolan, pievēršot īpašu uzmanību afāzijai un citām kritiskām fokālā deficīta izpausmēm;
 - k) riska mazināšanas paņēmieni operācijas laikā (mikroķirurģijas tehnika, neirofizioloģiskā kontrole, pieejas izvēle) un kā tos īstenot;
 - l) kā noteikt rezekcijai nepieciešamo fluorescenci, praktiski izmantojot operāciju mikroskopu operāciju zālē;
 - m) ieguvumi un riski, veicot fluorescences vadītas rezekcijas ar Gliolan.

Minimālās prasības kvalificētam instruktoram ir šādas:

- vietējām valsts prasībām atbilstošs neiroķirurģu asociācijas sertifikāts;
- iepriekšēja sekmīga piedalīšanās apmācību kursā vai līdzvērtīgā kursā III fāzes klīniskā pētījuma laikā;
- pieredze, piedaloties vismaz 20 Gliolan fluorescences vadītās operācijās.

Minimālās prasības kvalificētam mācību centram ir šādas:

- mikroskops, kas pārveidots rezekciju veikšanai fluorescences vadībā;
- pietiekams ļaundabīgās gliomas (pēc PVO klasifikācijas III un IV stadijas) pacientu skaits (vismaz 10 pacienti gadā);
- neurofizioloģiskās kontroles tehnika operācijām smadzeņu regulācijas centru apvidū.