

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliolan 30 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1,17 g kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA), w postaci 1,5 g chlorowodoru kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA HCl).

Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 23,4 mg kwasu 5-ALA, co odpowiada 30 mg 5-ALA HCl.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Proszek ma postać białego lub białawego brykietu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gliolan jest wskazany u pacjentów dorosłych do wizualizacji tkanek złośliwych podczas zabiegu chirurgicznego glejaka złośliwego (stopień III i IV według klasyfikacji WHO).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do stosowania przez doświadczonych neurochirurgów posiadających wiedzę w zakresie operacji złośliwych glejaków i dokładną wiedzę w zakresie anatomii czynnościowej mózgu, którzy ukończyli kurs chirurgii wspomaganą fluorescencją.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 20 mg 5-ALA HCl na kilogram masy ciała.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Nie prowadzono żadnych badań z udziałem pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami wątroby lub nerek. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych instrukcji stosowania u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością narządów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gliolan u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Roztwór należy podawać doustnie na trzy godziny (zakres 2-4 godzin) przed znieczuleniem. Stosowanie 5-ALA w warunkach innych niż stosowane w badaniach klinicznych wiąże się z nieznanym ryzykiem.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub porfiryny.
- Ostre lub przewlekłe postaci porfirii.
- Ciąża (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fluorescencja tkanek mózgu wywołana 5-ALA nie dostarcza informacji na temat zasadniczej czynności neurologicznej mózgu. Dlatego też należy dokładnie rozważyć resekcję fluoryzujących tkanek w odniesieniu do czynności neurologicznej tych tkanek.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z guzem w bezpośrednim sąsiedztwie ośrodków ważnych czynności neurologicznych i istniejących wcześniej ognisk ubytków (np. afazja, zaburzenia wzroku i niedowład), które nie mogą być złagodzone za pomocą leczenia kortykosteroidami. Stwierdzono, że zabiegi resekcji wspomagane fluorescencją u takich pacjentów zwiększają ryzyko wystąpienia krytycznych ubytków neurologicznych. Należy zachować bezpieczną odległość od obszarów kory czynnościowo ważnych (elokwentnych) i struktur podkorowych wynoszącą przynajmniej 1 cm niezależnie od natężenia fluorescencji.

U wszystkich pacjentów z guzem w pobliżu ośrodków ważnych czynności neurologicznych należy stosować metody przedoperacyjne lub okołoperacyjne w celu zlokalizowania takiego miejsca względem guza, w celu zachowania bezpiecznej odległości.

Po podaniu leku przez 24 godziny należy unikać ekspozycji oczu i skóry na silne źródła światła (np. oświetlenie podczas operacji, bezpośrednie światło słoneczne lub silne światło punktowe w pomieszczeniach).

Należy unikać jednoczesnego podawania z innymi potencjalnie fototoksycznymi substancjami (np. tetracykliny, sulfonamidy, fluorochinolony, wyciągi hiperycyny) (patrz również punkt 5.3).

W ciągu 24 godzin po podaniu należy unikać stosowania innych leków potencjalnie toksycznych dla wątroby.

U pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową lek należy stosować ostrożnie, ponieważ doniesienia w piśmiennictwie wykazały zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w tętnicy płucnej oraz oporu naczyń płucnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pacjenci nie powinni być narażeni na żaden środek fotouczulający przez okres do 2 tygodni po podaniu produktu Gliolan.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak lub istnieje ograniczona ilość danych o stosowaniu 5-ALA u kobiet w ciąży. Ograniczone badania na zwierzętach sugerują działanie embriotoksyczne 5-ALA w połączeniu z ekspozycją na światło (patrz punkt 5.3). W związku z tym produktu Gliolan nie należy stosować podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy 5-ALA lub jego metabolit protoporfiryna IX (PPIX) przenikają do mleka ludzkiego. Wydzielania 5-ALA lub PPIX do mleka nie badano na zwierzętach. Po podaniu tego leku karmienie piersią należy przerwać na 24 godziny.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu 5-ALA na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy ponieważ samo leczenie ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu tego leku do resekcji glejaków wspomaganej fluorescencją podzielono na dwie poniższe kategorie:

- reakcje występujące natychmiast po podaniu doustnym leku przed znieczuleniem (= działania niepożądane typowe dla substancji czynnej)
- wspólne działania 5-ALA, znieczulenia i resekcji guza (= działania niepożądane typowe dla zabiegu)

Najcięższe działania niepożądane obejmują niedokrwistość, trombocytopenię, leukocytozę, zaburzenia neurologiczne i powikłania zakrzepowo-zatorowe. Inne często obserwowane działania niepożądane to wymioty, nudności i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma glutamylotransferazy i amylazy we krwi.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane typowe dla substancji:

Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często:</u> niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Niezbyt często:</u> nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Niezbyt często:</u> reakcja nadwrażliwości na światło, fotodermatoza

Działania niepożądane związane z zabiegiem

Zakres i częstość występowania neurologicznych działań niepożądanych związanych z zabiegiem zależą od umiejscowienia guza mózgu i stopnia resekcji tkanki guza leżącej w okolicach czynnościowo ważnych (elokwentnych) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często:</u> niedokrwistość, trombocytopenia, leukocytoza
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często:</u> zaburzenia neurologiczne (np. niedowład połowiczny, afazja, drgawki, hemianopsja) <u>Niezbyt często:</u> obrzęk mózgu <u>Bardzo rzadko:</u> niedoczulica
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często:</u> niedociśnienie
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często:</u> powikłanie zakrzepowo-zatorowe

Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często:</u> wymioty, nudności <u>Bardzo rzadko:</u> biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często:</u> zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu jednoramiennym z udziałem 21 zdrowych ochotników płci męskiej rumień skórny można było wywołać bezpośrednią ekspozycją na promieniowanie UVA do 24 godzin po doustnym podaniu 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg mc. Działanie niepożądane w postaci nudności o łagodnym nasileniu zgłaszano u 1 na 21 ochotników.

Podczas innego jednośrodkowego badania 21 pacjentom ze złośliwymi glejakami podano 5-ALA HCl w dawce 0,2, 2 lub 20 mg/kg masy ciała, po czym wykonano resekcję guza wspomaganą fluorescencją. Jedynym działaniem niepożądanym zgłoszonym podczas tego badania było łagodne oparzenie słoneczne u pacjenta, który otrzymał największą dawkę leku.

W badaniu jednoramiennym obejmującym 36 pacjentów ze złośliwymi glejakami działania niepożądane zgłoszono u 4 pacjentów (łagodna biegunka u jednego pacjenta, łagodna niedoczulica u innego pacjenta, łagodne dreszcze u innego pacjenta i niedociśnienie tętnicze 30 minut po podaniu 5-ALA u innego pacjenta). Wszystkim pacjentom podano lek w dawce 20 mg/kg masy ciała. i wykonano resekcję wspomaganą fluorescencją. Okres kontroli wynosił 28 dni.

Podczas porównawczego, otwartego badania III fazy (MC-ALS.3/GLI) 201 pacjentom ze złośliwym glejakiem podano 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg masy ciała. i u 176 z tych pacjentów przeprowadzono resekcję złośliwych glejaków wspomaganą fluorescencją, po której przeprowadzono radioterapię. Standardowej resekcji bez podawania leku poddano 173 pacjentów, a następnie przeprowadzono radioterapię. Okres kontroli obejmował przynajmniej 180 dni po podaniu leku. Działania niepożądane, które mogły być związane z lekiem, zgłoszono u 2/201 (1,0%) pacjentów: łagodne wymioty 48 godzin po zabiegu i łagodna nadwrażliwość na światło 48 godzin po wykonaniu zabiegu w prowadzonym badaniu. U innego pacjenta przypadkowo przedawkowano lek (3000 mg zamiast 1580 mg). Niewydolność oddechowa obserwowana u pacjenta była leczona za pomocą dostosowania wspomaganego oddychania i całkowicie ustąpiła. U pacjentów, którzy otrzymali 5-ALA obserwowano zwiększony przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych bez klinicznych objawów. Wartości maksymalne wystąpiły między 7 i 14 dniem po podaniu. Obserwowano zwiększone stężenia amylazy, całkowitej bilirubiny i liczby leukocytów przy zmniejszeniu liczby trombocytów i erytrocytów, chociaż różnice między leczonymi grupami nie były statystycznie znamienne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podczas badania klinicznego 63 letni pacjent z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej przypadkowo otrzymał za dużą dawkę 5-ALA HCl (3000 mg zamiast 1580 mg). Podczas zabiegu wystąpiła u niego niewydolność oddechowa, w związku z którą zastosowano wspomaganie oddychania. Po zabiegu u pacjenta występował rumień twarzy. Stwierdzono, że pacjent był narażony na światło powyżej dopuszczalnego zakresu. Niewydolność oddechowa i rumień całkowicie ustąpiły.

W przypadku przedawkowania należy w razie konieczności stosować środki wspomagające, obejmujące między innymi dostateczną ochronę przed źródłami silnego światła (np. bezpośrednie promienie słoneczne).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, substancje stosowane w terapii fotodynamicznej, kod ATC: L01XD04

Mechanizm działania

5-ALA jest naturalnym biochemicznym prekursorem hemu, który jest metabolizowany podczas szeregu reakcji enzymatycznych do fluoryzujących porfiryn, szczególnie PPIX. Synteza 5-ALA jest regulowana przez wewnątrzkomórkową kumulację wolnego hemu za pośrednictwem negatywnego sprzężenia zwrotnego. Podawanie nadmiernej ilości obcego 5-ALA pozwala uniknąć kontroli negatywnego sprzężenia i w docelowej tkance następuje kumulacja PPIX. W obecności światła widzialnego fluorescencja PPIX (efekt fotodynamiczny) w określonych tkankach docelowych może być wykorzystana w diagnozowaniu fotodynamicznym.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie układowe 5-ALA powoduje przeładowanie metabolizmu komórkowego porfiryn i kumulację PPIX w różnych nabłonkach i tkankach nowotworu złośliwego. Ponadto wykazano, że tkanki glejaka złośliwego (stopień III i IV w klasyfikacji WHO, np. glejak wielopostaciowy, glejakomięsak lub gwiaździak anaplastyczny) syntetyzują i kumulują porfiryny w odpowiedzi na podanie 5-ALA. Stężenie PPIX jest znacznie mniejsze w istocie białej niż w korze i guzie. Tkanki otaczające guz i zdrowe tkanki mózgu również mogą kumulować lek. Jednak tworzenie PPIX wywołane przez 5-ALA jest znacznie większe w tkankach złośliwych niż w zdrowych tkankach mózgu.

Dla odróżnienia w guzach o małej złośliwości (stopień I i II według klasyfikacji WHO, np. rdzeniak, skąpodrzewiak) fluorescencja nie pojawia się po podaniu substancji czynnej. Przerzuty do mózgu wykazywały niespójną fluorescencję lub brak fluorescencji.

Zjawisko kumulacji PPIX w glejakach złośliwych III i IV stopnia według klasyfikacji WHO można tłumaczyć większym wychwytem 5-ALA do tkanek guza lub zmianą wzoru ekspresji lub aktywności enzymu (np. ferrochelataza) uczestniczącego w biosyntezie hemoglobiny w komórkach guza. Wyjaśnienie większego wychwytu 5-ALA obejmuje przerwanie bariery krew-mózg, zwiększoną neowaskularyzację i nadekspresję transportu błonowego w tkankach glejaka.

Po wzbudzeniu światłem niebieskim ($\lambda=400-410$ nm) następuje silna fluorescencja PPIX (maksymalnie przy $\lambda=635$ nm), która może być widoczna po odpowiednim przystosowaniu standardowego mikroskopu neurochirurgicznego.

Emisja fluorescencji może być określona jako intensywna (lita) fluorescencja czerwona (odpowiadająca żywym, litym tkankom guza) i słaba fluorescencja różowa (odpowiadająca infiltracji komórek guza), natomiast zdrowe tkanki mózgu nie zawierające podwyższonego stężenia PPIX odbijają światło fioletowo-niebieskie i są widoczne jako niebieskie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas badania I/II fazy z udziałem 21 pacjentów stwierdzono związek dawka-skuteczność istniejący pomiędzy stężeniem dawki a zakresem i jakością fluorescencji w rdzeniu guza: większe dawki 5-ALA poprawiały jakość i zakres fluorescencji rdzenia guza w porównaniu do jedностajnego i niezmiennego się obrazu demarkacji guza w zwykłym świetle białym. Wykazano, że najbardziej skuteczną dawką jest największa dawka (20 mg/kg m.c.).

Stwierdzono dodatnią przewidywalną wartość fluorescencji tkanek wynoszącą 84,8% (90% CI: 70,7 %-93,8 %). Taka wartość została określona jako odsetek pacjentów z pozytywną identyfikacją komórek guza we wszystkich biopsjach pobranych z obszarów słabej i silnej fluorescencji. Dodatnia przewidywalna wartość silnej fluorescencji tkanek była wyższa (100,0 %; 90% CI: 91,1 %-100,0 %) niż wartość słabej fluorescencji (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Wyniki oparto na podstawie badania II fazy z udziałem 33 pacjentów otrzymujących 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg m.c.

Powstałą fluorescencję wykorzystano jako okołoperacyjny znacznik złośliwych tkanek glejaka mając na celu poprawę resekcji operacyjnej takich guzów.

Podczas badania III fazy 349 pacjentów, z podejrzeniem złośliwego glejaka nadającego się do doszczętniej resekcji metodą wzmocnienia kontrastowego, randomizowano do resekcji wspomaganą fluorescencją po podaniu 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg mc. lub do konwencjonalnej resekcji w białym świetle. Resekcję wzmocnionego kontrastem guza wykonano u 64 % pacjentów w grupie doświadczalnej w porównaniu do 38 % w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$).

Podczas wizyty po upływie sześciu miesięcy od resekcji guza, przeżyło bez progresji 20,5 % pacjentów, którzy otrzymali 5-ALA i 11 % pacjentów poddanych standardowej operacji. Różnica oceniona za pomocą testu chi-kwadrat była znamienna statystycznie ($p = 0,015$).

Nie obserwowano znacznego wzrostu ogólnego przeżycia podczas tego badania, jednak nie było ono prowadzone w celu wykrycia takiej różnicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Lek wykazuje dobrą rozpuszczalność w roztworach wodnych. Po połknięciu sam kwas 5-ALA nie jest fluorescencyjny, lecz jest wchłaniany przez tkanki guza (patrz punkt 5.1) i metabolizowany wewnątrzkomórkowo do fluorescencyjnych porfiryń, głównie PPIX.

Wchłanianie

5-ALA jako roztwór do picia jest szybko i całkowicie wchłaniany osiągając maksymalne stężenia 5-ALA w osoczu po 0,5–2 godzinach po podaniu doustnym w dawce 20 mg/kg m.c. Stężenie w osoczu powraca do wartości początkowych po 24 godzinach po podaniu doustnym dawki 20 mg/kg m.c. Nie badano wpływu pokarmu na wchłanianie, ponieważ lek jest podawany głównie na czczo przed indukcją znieczulenia.

Dystrybucja i metabolizm

5-ALA jest preferencyjnie wychwytywany przez wątrobę, nerki, nabłonek oraz glejaki złośliwe (stopień III i IV w klasyfikacji WHO) i metabolizowany do fluoryzującej PPIX. Maksymalne stężenie PPIX w osoczu jest osiągane po czterech godzinach po podaniu doustnym dawki 5-ALA HCl 20 mg/kg m.c. Stężenia PPIX w osoczu gwałtownie obniżają się podczas kolejnych 20 godzin i są niewykrywalne po 48 godzinach po podaniu. Po podaniu zalecanej dawki 20 mg/kg m.c. różnica fluorescencji guza w porównaniu do zdrowej tkanki mózgu jest zwykle duża i oferuje wyraźny kontrast uwidaczniający tkanki guza w świetle fioletowo-niebieskim przez przynajmniej 9 godzin.

Oprócz tkanek guza zgłaszano słabą fluorescencję spłotu naczyniówkowego. Ponadto 5-ALA jest wchłaniany i metabolizowany do PPIX przez inne tkanki np. wątrobę, nerki lub skórę (patrz punkt 4.4). Wiązanie 5-ALA z białkami osocza nie jest znane.

Eliminacja

5-ALA jest eliminowany szybko z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 1-3 godzin. Około 30 % podanej doustnie dawki 20 mg/kg m.c. jest wydalone w niezmięnionej postaci w moczu w ciągu 12 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości $AUC_{0-\infty}$ 5-ALA są proporcjonalne do różnych wielkości dawek leku podawanych doustnie.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano farmakokinetyki 5-ALA u pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono standardowe badania farmakologiczne z ochroną przed światłem na myszach, szczurach i psach. Podanie 5-ALA nie wpływa na czynności przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia wydalania sodu z moczem.

Pojedyncze podanie dużych dawek 5-ALA u myszy lub szczurów prowadziło do nieswoistych stwierdzeń nietolerancji bez nieprawidłowości w obrazie makroskopowym lub objawów opóźnionych działań toksycznych. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów wykazały działania niepożądane proporcjonalne do wielkości dawki wpływające na zmiany histologiczne dróg żółciowych (nieodwracalne w ciągu 14 dniowego okresu rekonwalescencji), przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, LDH, stężenia całkowitej bilirubiny, całkowitego cholesterolu, kreatyniny, mocznika i wymioty (tylko u psów). Objawy toksyczności układowej (parametry sercowo-naczyniowe i oddechowe) występowały po podaniu większych dawek u znieczulonych psów: po podaniu dożylnym dawki 45 mg/kg m.c. odnotowano nieznaczące obniżenie ciśnienia krwi w tętnicach obwodowych i ciśnienia skurczowego lewej komory. Pięć minut po podaniu wartości początkowe zostały ponownie osiągnięte. Obserwowane działanie sercowo-naczyniowe uważa się za związane z dożylną drogą podania.

Fototoksyczność obserwowana po podaniu 5-ALA *in vitro* i *in vivo* jest wyraźnie ściśle związana z indukcją syntezy PPIX proporcjonalną do dawki i czasu w naświetlanych komórkach lub tkankach. Obserwowano zniszczenie komórek łojowych, martwicę ogniskową naskórka i rozlane zmiany odczynowe w keratynocytach oraz przemijający wtórny obrzęk i stan zapalny skóry właściwej. Skóra narażona na światło całkowicie się wygoiła oprócz trwałego zmniejszenia liczby mieszków włosowych. W związku z tym zaleca się stosowanie ogólnych środków ochrony przed światłem przynajmniej przez 24 godziny po podaniu leku.

Chociaż nie prowadzono zasadniczych badań nad wpływem 5-ALA na reprodukcję i rozwój płodu, można zakładać, że synteza porfiryry wywołana przez 5-ALA może prowadzić do działania embriotoksycznego u zarodków myszy, szczurów i kurcząt tylko w warunkach jednoczesnej bezpośredniej ekspozycji na światło. Dlatego też leku nie należy podawać kobietom w ciąży. Podawanie jednorazowych dużych dawek 5-ALA u szczurów prowadziło do odwracalnej bezpłodności u samców przez dwa tygodnie po podaniu.

Większość badań genotoksyczności prowadzonych w ciemności nie wykazywała genotoksycznego działania 5-ALA. Związek potencjalnie prowadzi do fototoksyczności po napromieniowaniu lub ekspozycji na światło, co oczywiście wiąże się ze wzbudzeniem syntezy porfiryry. Nie prowadzono długoterminowych badań *in vivo* działania rakotwórczego. Jednak biorąc pod uwagę wskazanie terapeutyczne jednorazowe podanie doustne 5-ALA nie może wiązać się z poważnym potencjalnym ryzykiem działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi lekami, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres trwałości

Nieotwarta fiołka

3 lata.

Roztwór po rekonstytucji

Odtworzony roztwór zachowuje stabilność fizyczno-chemiczną w temperaturze 25°C przez 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiołka ze szkła typu II z korkiem z gumy butylowej zawierająca 1,5 g proszku do rekonstytucji w 50 ml wody pitnej.

Wielkości opakowań: 1, 2 i 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór doustny jest przygotowany za pomocą rozpuszczenia ilości proszku zawartej w jednej fiołce w 50 ml wody pitnej. Odtworzony roztwór jest klarowny i bezbarwny lub jasnożółty.

Gliolan jest przeznaczony do jednorazowego użytku – niewykorzystaną pozostałość po pierwszym użyciu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Tel. + 49 4103 8006 0

Faks: +49 4103 8006 100

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/413/001-003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 września 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 września 2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Lek Gliolan powinien być stosowany wyłącznie przez neurochirurgów, którzy odbyli szkolenie zgodnie z poniższymi szczegółowymi wymaganiami:

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w porozumieniu z kompetentnymi władzami w państwach członkowskich przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu przeprowadzi:

- Kurs szkoleniowy dla neurochirurgów mający na celu zminimalizowanie ryzyka i zapewnienie bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego. Kurs szkoleniowy będzie prowadzony przez wykwalifikowanych instruktorów w odpowiednich ośrodkach szkoleniowych. Kurs będzie obejmować zasady postępowania mające na celu zminimalizowanie działań niepożądanych związanych z zabiegami chirurgicznymi wspomaganymi fluorescencją po podaniu leku Gliolan (w szczególności poważnych neurologicznych działań niepożądanych) za pomocą odpowiedniego szkolenia obejmującego:
 - a) teorię i podstawowe zasady zabiegów chirurgicznych wspomaganych fluorescencją po podaniu leku Gliolan i resekcji złośliwego glejaka, obejmujące metody rozpoznawania obszarów ośrodków czynnościowo ważnych (elokwentnych);
 - b) praktyczne wskazówki w zakresie posługiwania się mikroskopem fluorescencyjnym, obejmujące możliwe pułapki i rozpoznawanie problemów;
 - c) rozróżnienie intensywności fluorescencji, utrzymanie bezpiecznej odległości od obszarów ośrodków czynnościowo ważnych.
 - d) przeprowadzanie zabiegu chirurgicznego wspomaganego fluorescencją po podaniu leku Gliolan (w tym udział w przynajmniej jednym zabiegu chirurgicznym wspomaganym fluorescencją po podaniu leku Gliolan w sali operacyjnej z praktycznymi wskazówkami odnośnie korzystania z mikroskopu lub demonstracja resekcji wspomaganą fluorescencją za pośrednictwem wideo);
 - e) aktualne zrozumienie korzyści i ryzyka operacji cytoredukcyjnej w leczeniu pacjentów z glejakami złośliwymi;
 - f) teoretyczne podstawy kumulacji porfiryn w glejakach złośliwych;
 - g) techniczne wymagania związane z resekcją wspomaganą fluorescencją po podaniu leku Gliolan;
 - h) dobór odpowiednich pacjentów do resekcji wspomaganą fluorescencją po podaniu Gliolan;
 - i) schemat czasowy i prawidłowe dawkowanie leku Gliolan oraz znaczenie jednoczesnego stosowania kortykosteroidów;
 - j) umiejętność wskazania pacjentów z grupy ryzyka w zakresie ubytków neurologicznych z zastosowaniem resekcji wspomaganą fluorescencją po podaniu leku Gliolan ze szczególnym uwzględnieniem afazji i innych krytycznych ognisk ubytków;
 - k) metody obniżenia ryzyka śródoperacyjnego (metoda mikrochirurgii, monitorowanie neurofizjologiczne, wybór leczenia) i ich stosowanie;
 - l) określenie obszaru fluorescencji do resekcji za pomocą mikroskopu operacyjnego z praktycznym ustawieniem w sali operacyjnej;
 - m) korzyści i ryzyko resekcji wspomaganą fluorescencją po podaniu leku Gliolan.

Minimalne wymaganie dla wykwalifikowanego instruktora:

- świadectwo kwalifikacji neurochirurga zgodnie z lokalnymi, krajowymi wymaganiami;
- wcześniejsze pomyślne ukończenie kursu szkoleniowego lub porównywalnego kursu podczas badania III fazy;
- doświadczenie w zakresie zabiegów chirurgicznych wspomaganych fluorescencją po podaniu leku Gliolan podczas przynajmniej 20 zabiegów.

Minimalne wymaganie dla odpowiedniego ośrodka szkoleniowego obejmują:

- mikroskop zmodyfikowany do resekcji wspomaganą fluorescencją;
- odpowiednią liczbą przypadków (przynajmniej 10 pacjentów rocznie) z glejakami złośliwymi (stopień III i IV według klasyfikacji WHO);
- neurofizjologiczne metody obserwacji podczas operacji w obszarach czynnościowo ważnych (tzw. elokwentnych).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliolan 30 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego
Chlorowodorek kwasu 5-aminolewulinowego

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 1,17 g kwasu 5-aminolewulinowego, w postaci 1,5 g chlorowodoru kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA HCl).

Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 23,4 mg kwasu 5-aminolewulinowego, w postaci 30 mg chlorowodoru kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA HCl).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

1 fiolka
2 fiolki
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności roztworu po rekonstytucji: 24 godziny w temperaturze 25°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Fiolka do jednorazowego użytku – niewykorzystaną pozostałość po pierwszym użyciu usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliolan 30 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego
Chlorowodorek kwasu 5-aminolewulinowego

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 1,17 g kwasu 5-aminolewulinowego, w postaci 1,5 g chlorowodoru kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA HCl).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Fiolka do jednorazowego użytku – niewykorzystaną pozostałość po pierwszym użyciu usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Gliolan 30 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego Chlorowodorek kwasu 5-aminolewulinowego

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Gliolan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gliolan
3. Jak stosować lek Gliolan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gliolan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Gliolan i w jakim celu się go stosuje

Gliolan jest stosowany w celu uwidocznienia guzów mózgu, nazywanych glejakami złośliwymi, podczas resekcji guza.

Gliolan zawiera kwas aminolewulinowy (5-ALA). 5-ALA kumuluje się w większym stopniu w komórkach guza, w których zostaje przekształcony w inny podobny związek chemiczny. Po ekspozycji guza na niebieskie światło nowy związek chemiczny emituje światło czerwono-fioletowe, umożliwiając lepsze rozróżnienie tkanki zdrowej i tkanki guza. Pomaga to chirurgowi w usunięciu, guza oszczędzając jednocześnie zdrową tkankę.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gliolan

Kiedy nie stosować leku Gliolan

- jeśli pacjent ma uczulenie na 5-ALA lub porfiryny.
- w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia ostrych lub przewlekłych typów porfirii (dziedzicznych lub nabytych zaburzeń enzymów procesu syntezy czerwonego barwnika krwi).
- w przypadku stwierdzonej lub podejrzanej ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Gliolan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Po podaniu leku, przez 24 godziny **należy chronić oczy i skórę przed silnymi źródłami światła** (np. bezpośrednie światło słoneczne lub silne światło punktowe w pomieszczeniach).
- Jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości **choroba serca**, należy poinformować o tym lekarza. W takim przypadku należy zachować ostrożność podczas stosowania leku, ponieważ może on obniżać ciśnienie krwi.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma odrębnych zasad stosowania leku Gliolan u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością narządów.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Brak doświadczenia w stosowaniu leku Gliolan u dzieci i młodzieży. Dlatego też nie zaleca się stosowania leku Gliolan w tej grupie wiekowej.

Lek Gliolan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, szczególnie takich, które mogą powodować reakcje skórne, po ekspozycji skóry na intensywne światło (na przykład niektóre rodzaje leków takie jak antybiotyki), jak również o lekach dostępnych bez recepty (na przykład hiperycyna będąca wyciągiem z dziurawca). Zgłoszono jeden trwający 5 dni przypadek oparzenia słonecznego u pacjenta po jednoczesnym podaniu leku Gliolan i wyciągu hiperycyny. Po zastosowaniu leku Gliolan nie wolno stosować takich produktów przez 2 tygodnie.

W ciągu 24 godzin po przyjęciu leku Gliolan należy unikać stosowania innych leków, które mogą uszkadzać wątrobę.

Stosowanie leku Gliolan z jedzeniem i pićm

Lek jest stosowany jednorazowo, na 2-4 godziny przed znieczuleniem przed zabiegiem resekcji guza mózgu (glejaka). Co najmniej 6 godzin przed znieczuleniem nie należy spożywać pokarmów ani napojów.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Nie wiadomo czy lek Gliolan uszkadza płód. Nie wolno stosować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lek Gliolan przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Przez 24 godziny po zastosowaniu leku Gliolan nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek samodzielnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek Gliolan

Lek jest w postaci proszku i przed zastosowaniem należy go rozpuścić w wodzie. Wykonuje to zawsze farmaceuta lub pielęgniarka, nigdy pacjent. Zalecana dawka wynosi 20 mg 5-ALA HCl na kilogram masy ciała. Dokładną dawkę dla pacjenta obliczy farmaceuta lub pielęgniarka. Przygotowany roztwór należy wypić na 2-4 godziny przed znieczuleniem.

Jeśli znieczulenie/operacja zostanie opóźniona o kilka godzin, nie wolno podawać dodatkowej dawki leku. Jeśli operacja zostanie opóźniona o jeden lub kilka dni, można przyjąć drugą dawkę leku na 2-4 godziny przed znieczuleniem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Gliolan

Jeśli pacjent przyjął większą niż zalecaną dawkę leku Gliolan, to lekarz prowadzący zdecyduje o konieczności zastosowania środków ostrożności obejmujących między innymi ochronę przed źródłami silnego światła (np. bezpośrednim promieniowaniem słonecznym).

Pominięcie zastosowania leku Gliolan

Lek jest podawany jednorazowo w dniu operacji, na 2-4 godziny przed rozpoczęciem znieczulenia. Jeśli pacjent zapomniał zastosować lek w tym okresie czasu, nie zaleca się przyjmowania leku tuż przed rozpoczęciem znieczulenia. W takim przypadku znieczulenie i operację należy opóźnić przynajmniej o 2 godziny, jeśli jest to możliwe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najbardziej poważne działania niepożądane obejmują łagodne zmiany liczby krwinek (białych i czerwonych oraz płytek krwi), zaburzenia neurologiczne (zaburzenia dotyczące układu nerwowego takie jak niedowład połowiczny [częściowy paraliż jednej strony ciała]) i powikłania zakrzepowo-zatorowe (skrzepliny krwi, które mogą zatykać naczynia krwionośne). Inne często obserwowane działania niepożądane obejmują wymioty, nudności i lekkie zwiększenie aktywności niektórych enzymów (aminotransferazy, γ -GT, amylazy) lub zwiększenie stężenia bilirubiny (barwnik żółci produkowany w wątrobie w wyniku rozkładu czerwonego barwnika krwi) we krwi.

W przypadku występowania któregośkolwiek z powyższych objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Działania niepożądane podzielono na następujące dwie kategorie:

- działania niepożądane bezpośrednio po przyjęciu leku Gliolan i przed podaniem znieczulenia.
- połączone działania niepożądane leku Gliolan, środka znieczulającego i usunięcia guza.

Po przyjęciu leku Gliolan i przed podaniem środka znieczulającego mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100):

Nudności, obniżone ciśnienie krwi, reakcje skórne (np. wysypka wyglądająca jak oparzenie słoneczne).

W połączeniu ze środkiem znieczulającym i usunięciem guza mogą wystąpić dodatkowe działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10):

Łagodne zmiany liczby krwinek (białych i czerwonych oraz płytek krwi) i lekkie zwiększenie aktywności niektórych enzymów (aminotransferazy, γ -GT, amylazy) lub zwiększenie stężenia bilirubiny (barwnik żółci produkowany w wątrobie w wyniku rozkładu czerwonego barwnika krwi) we krwi. Takie zmiany są najbardziej nasilone od 7. do 14. dnia po przeprowadzeniu operacji. Zmiany ustępują całkowicie w ciągu kilku tygodni.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 pacjenta na 10):

Nudności, wymioty, zaburzenia neurologiczne (zaburzenia obejmujące układ nerwowy takie jak niedowład połowiczny [częściowy paraliż jednej strony ciała], afazja [całkowita lub częściowa utrata zdolności posługiwania się lub rozumienia mowy], drgawki [padaczka] i hemianopsja [ślepotą w połowie pola widzenia w jednym lub obu oczach]) i powikłania zatorowo-zakrzepowe (skrzepliny krwi, które mogą blokować naczynia krwionośne).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 pacjenta na 100):

Zmniejszenie ciśnienia krwi, obrzęk mózgu.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 pacjenta na 10 000) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Niedoczulica (obniżenie wrażliwości na bodźce dotykowe) i biegunka (luźne lub wodniste stolce).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Gliolan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po rekonstytucji zachowuje stabilność fizyczno-chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Gliolan

Substancją czynną leku jest chlorowodorek kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA HCl). Jedna fiołka zawiera 1,17 g kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA), odpowiadającego 1,5 g 5-ALA HCl.

Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 23,4 mg 5-ALA, odpowiadającego 30 mg 5-ALA HCl.

Jak wygląda lek Gliolan i co zawiera opakowanie

Lek jest w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. Proszek ma postać białego lub białawego brykietu. Odtworzony roztwór jest klarowny i bezbarwny lub jasnożółty.

Lek Gliolan jest dostępny w szklanej fiolce w opakowaniach zawierających 1, 2 lub 10 fiołek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

Tel. +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

Wytwórca

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS

WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO WDROŻENIA PRZEZ KRAJE CZŁONKOWSKIE

WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO WDROŻENIA PRZEZ KRAJE CZŁONKOWSKIE

Kraje członkowskie powinny upewnić się, że wszystkie warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu medycznego opisane poniżej zostały wdrożone:

Lek Gliolan powinien być stosowany wyłącznie przez neurochirurgów, którzy odbyli szkolenie zgodnie z poniższymi szczegółowymi wymaganiami:

Przed wprowadzeniem leku na rynek kraje członkowskie powinny uzgodnić z podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu postępowanie w celu wprowadzenia poniższych wymagań:

- Kurs szkoleniowy dla neurochirurgów mający na celu zminimalizowanie ryzyka i zapewnienie bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego. Kurs szkoleniowy będzie prowadzony przez wykwalifikowanych instruktorów w odpowiednich ośrodkach szkoleniowych. Kurs będzie obejmował zasady postępowania mające na celu zminimalizowanie działań niepożądanych związanych z zabiegami chirurgicznymi wspomaganymi fluorescencją po podaniu leku Gliolan (w szczególności poważnych neurologicznych działań niepożądanych) za pomocą odpowiedniego szkolenia obejmującego:
 - a) teorię i podstawowe zasady zabiegów chirurgicznych wspomaganych fluorescencją po podaniu leku Gliolan i resekcji złośliwego glejaka, obejmujące metody rozpoznawania obszarów ośrodków czynnościowo ważnych (elokwentnych);
 - b) praktyczne wskazówki w zakresie posługiwania się mikroskopem fluorescencyjnym, obejmujące możliwe pułapki i rozpoznawanie problemów;
 - c) rozróżnienie intensywności fluorescencji, utrzymanie bezpiecznej odległości od obszarów ośrodków czynnościowo ważnych.
 - d) przeprowadzanie zabiegu chirurgicznego wspomaganego fluorescencją po podaniu leku Gliolan (w tym udział w przynajmniej jednym zabiegu chirurgicznym wspomaganym fluorescencją po podaniu leku Gliolan w sali operacyjnej z praktycznymi wskazówkami odnośnie korzystania z mikroskopu lub demonstracja resekcji wspomaganej fluorescencją za pośrednictwem wideo);
 - e) aktualne zrozumienie korzyści i ryzyka operacji cytoredukcyjnej w leczeniu pacjentów z glejakami złośliwymi;
 - f) teoretyczne podstawy kumulacji porfiryn w glejakach złośliwych;
 - g) techniczne wymagania związane z resekcją wspomaganą fluorescencją po podaniu leku Gliolan;
 - h) dobór odpowiednich pacjentów do resekcji wspomaganej fluorescencją po podaniu Gliolan;
 - i) schemat czasowy i prawidłowa dawka leku Gliolan oraz znaczenie jednoczesnego stosowania kortykosteroidów;
 - j) umiejętność wskazania pacjentów z grupy ryzyka w zakresie ubytków neurologicznych z zastosowaniem resekcji wspomaganej fluorescencją po podaniu leku Gliolan ze szczególnym uwzględnieniem afazji i innych krytycznych ognisk ubytków;
 - k) metody obniżenia ryzyka śródoperacyjnego (metoda mikrochirurgii, monitorowanie neurofizjologiczne, wybór leczenia) i ich stosowanie;
 - l) określenie obszaru fluorescencji do resekcji za pomocą mikroskopu operacyjnego z praktycznym ustawieniem w sali operacyjnej;
 - m) korzyści i ryzyko resekcji wspomaganej fluorescencją po podaniu leku Gliolan.

Minimalne wymaganie dla wykwalifikowanego instruktora:

- świadectwo kwalifikacji neurochirurga zgodnie z lokalnymi, krajowymi wymaganiami;
- wcześniejsze pomyślne ukończenie kursu szkoleniowego lub porównywalnego kursu podczas badania III fazy;

- doświadczenie w zakresie zabiegów chirurgicznych wspomaganych fluorescencją po podaniu leku Gliolan podczas przynajmniej 20 zabiegów.

Minimalne wymaganie dla odpowiedniego ośrodka szkoleniowego obejmują:

- mikroskop zmodyfikowany do resekcji wspomaganej fluorescencją;
- odpowiednią liczbą przypadków (przynajmniej 10 pacjentów rocznie) z glejakami złośliwymi (stopień III i IV według klasyfikacji WHO);
- neurofizjologiczne metody obserwacji podczas operacji w obszarach czynnościowo ważnych (tzw. elokwentnych).