

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gliolan 30 mg/ml pó para solução oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), correspondente a 1,5 g de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

Um ml de solução reconstituída contém 23,4 mg de 5-ALA, correspondente a 30 mg de 5-ALA HCl.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

O pó é um sólido branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Gliolan é indicado para doentes adultos para a visualização de tecidos malignos durante a cirurgia de glioma maligno (OMS, grau III e IV).

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento só deve ser utilizado por neurocirurgiões experientes e familiarizados com a cirurgia de gliomas malignos e com profundos conhecimentos da anatomia funcional do cérebro, que tenham frequentado um curso de formação completo sobre cirurgia guiada por fluorescência.

Posologia

A dose recomendada é 20 mg de 5-ALA HCl por quilograma de peso corporal.

Doentes com insuficiência renal ou hepática

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal ou hepática com relevância clínica. Por conseguinte, este medicamento deve ser usado com cuidado em tais doentes.

Doentes idosos

Não há instruções especiais para a utilização em doentes idosos com funções normais ao nível dos órgãos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Gliolan em crianças e adolescentes com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A solução deverá ser administrada por via oral três horas (intervalo de 2-4 horas) antes da anestesia. A utilização de 5-ALA em condições diferentes das utilizadas nos ensaios clínicos envolve um risco indeterminado.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade a substância ativa ou às porfirinas.
- Tipos agudos ou crónicos de porfiria.
- Gravidez (ver secções 4.6 e 5.3).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A fluorescência do tecido cerebral, induzida pelo 5-ALA, não fornece informações sobre a função neurológica subjacente do tecido. Por conseguinte, a ressecção de tecido fluorescente deve ser ponderada cuidadosamente tendo em conta a função neurológica de tecido fluorescente.

Deve-se ter um cuidado especial com os doentes com um tumor na proximidade imediata de uma função neurológica importante e défices focais preexistentes (por exemplo, afasia, perturbações visuais e paresia) que não melhoram com o tratamento com corticosteroides. Nestes doentes, concluiu-se que a ressecção guiada por fluorescência constituía um risco mais elevado de défices neurológicos críticos. Uma distância segura para zonas corticais e estruturas subcorticais eloquentes de, pelo menos, 1 cm deve ser mantida independente do grau de fluorescência.

Em todos os doentes com um tumor na proximidade de uma importante função neurológica, devem ser utilizadas medidas pré-operatórias ou intraoperatórias para localizar a função relacionada com o tumor, de modo a manter as distâncias de segurança.

Após a administração deste medicamento, a exposição dos olhos e da pele a fontes de luz fortes (como por exemplo, iluminação de trabalho, luz solar direta ou luz interior de foco intenso) deve ser evitada durante 24 horas.

A coadministração de outras substâncias potencialmente fototóxicas (como por exemplo, tetraciclina, sulfonamidas, fluoroquinolonas, extratos de hipericina) deve ser evitada (ver também secção 5.3).

Num período de 24 horas após a administração, devem ser evitados outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Em doentes com uma doença cardiovascular preexistente, este medicamento deve ser usado com cuidado, visto que a documentação científica revelou um decréscimo das tensões arteriais sistólicas e diastólicas, tensões sistólicas e diastólicas da artéria pulmonar, assim como resistência vascular pulmonar.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os doentes não devem ser expostos a qualquer agente fotosensibilizador até 2 semanas após a administração de Gliolan.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de 5-ALA em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Alguns estudos limitados em animais sugerem uma atividade embriotóxica do 5-ALA com a exposição à luz (ver secção 5.3). Por conseguinte, Gliolan não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o 5-ALA ou o seu metabolito protoporfirina IX (PPIX) é excretado no leite humano. A excreção do 5-ALA ou do PPIX no leite não foi estudada em animais. A amamentação deve ser interrompida durante 24 horas depois do tratamento com este medicamento.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis relativos à influência de 5-ALA sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante. O tratamento em si terá efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas após a utilização deste medicamento na ressecção de glioma guiada por fluorescência dividem-se nas seguintes duas categorias:

- reações imediatas após a administração oral do medicamento, antes da indução da anestesia (= efeitos laterais específicos da substância ativa)
- efeitos combinados do 5-ALA, da anestesia e da ressecção do tumor (= efeitos laterais específicos do procedimento).

Os efeitos secundários mais graves incluem anemia, trombocitopenia, leucocitose, distúrbios neurológicos e tromboembolismo. Outros efeitos secundários observados com frequência incluem vômitos, náuseas e subida dos níveis de bilirrubina sanguínea, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase e amilase sanguínea.

Resumo em tabela das reações adversas

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Muito raros ($\leq 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada um dos grupos de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Efeitos laterais específicos da substância:

Cardiopatias	<u>Pouco frequentes</u> : hipotensão
Doenças gastrointestinais	<u>Pouco frequentes</u> : náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Pouco frequentes</u> : reação de fotossensibilidade, fotodermatose

Efeitos laterais relacionados com o procedimento

A extensão e a frequência dos efeitos laterais neurológicos relacionados com o procedimento dependem da localização do tumor cerebral e do grau de ressecção do tecido tumoral presente nas áreas cerebrais eloquentes (ver secção 4.4).

Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> : anemia, trombocitopenia, leucocitose
Doenças do sistema nervoso	<u>Frequentes</u> : doenças neurológicas (como por exemplo, hemiparesia, afasia, convulsões, hemianopsia)
	<u>Pouco frequentes</u> : edema cerebral
	<u>Muito raros</u> : hipestesia
Cardiopatias	<u>Pouco frequentes</u> : hipotensão
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> : tromboembolismo
Doenças gastrointestinais	<u>Frequentes</u> : vômitos, náuseas
	<u>Muito raros</u> : diarreia
Afeções hepatobiliares	<u>Muito frequentes</u> : subida da bilirrubina sanguínea,

	subida da alanina aminotransferase, subida da aspartato aminotransferase, subida da gama-glutamilttransferase, subida da amilase sanguínea
--	---

Descrição de reações adversas selecionadas

Num ensaio de ramo único, incluindo 21 voluntários saudáveis do sexo masculino, o eritema da pele pode ter sido provocado pela exposição direta à luz UVA até 24 horas depois da administração oral de 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal. Registou-se uma reação adversa ao medicamento sob a forma de náuseas ligeiras, em 1 dos 21 voluntários.

Noutro ensaio realizado num único centro, 21 doentes com glioma maligno foram sujeitos à administração de 0,2 mg, 2 mg ou 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal, seguida da ressecção do tumor guiada por fluorescência. A única reação adversa registada neste ensaio foi um caso de queimadura solar leve, que ocorreu num doente tratado com a dose mais elevada.

Num ensaio de ramo único, incluindo 36 doentes com glioma maligno, foram registadas reações adversas relacionadas com o medicamento em 4 doentes (diarreia leve num doente; hipestesia moderada noutro doente; calafrios moderados num outro doente e hipotensão arterial 30 minutos depois da administração de 5-ALA num outro doente). Todos os doentes foram tratados com este medicamento, recebendo uma dose de 20 mg / kg de peso corporal, e submetidos a uma ressecção guiada por fluorescência. O período de seguimento foi de 28 dias.

Num ensaio comparativo, aberto de fase III (MC-ALS.3/GLI), 201 doentes com gliomas malignos receberam 5-ALA HCl numa dose de 20 mg / kg de peso corporal, e 176 desses doentes submeteram-se a uma ressecção guiada por fluorescência com subsequente radioterapia. 173 doentes foram submetidos à ressecção padrão sem administração do medicamento e sujeitos a subsequente radioterapia. O período de seguimento foi de, pelo menos, 180 dias depois da administração. As reações adversas, que possam ter estado, pelo menos, possivelmente relacionadas, foram registadas em 2/201 (1,0 %) dos doentes: vômitos ligeiros 48 horas depois da cirurgia e fotossensibilidade leve 48 horas depois da cirurgia do ensaio. Outro doente recebeu acidentalmente uma sobredosagem do medicamento (3000 mg em vez de 1580 mg). A insuficiência respiratória, que foi registada neste doente, foi tratada com a adaptação de ventilação e solucionada por completo. Foi observado um aumento transitório mais pronunciado das enzimas hepáticas sem sintomas clínicos nos doentes tratados com 5-ALA. Os valores máximos ocorreram entre 7 e 14 dias depois da administração. Foram observadas subidas nos níveis de amilase, bilirrubina total e leucócitos, mas descidas nos níveis de trombócitos e eritrócitos; no entanto, as diferenças entre os grupos de tratamento não foram estatisticamente significativas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Num ensaio clínico, um doente de 63 anos com uma conhecida doença cardiovascular foi vítima de uma sobredosagem acidental de 5-ALA HCl (3000 mg em vez de 1580 mg). Durante a cirurgia, o doente desenvolveu uma insuficiência respiratória que conseguiu ser resolvida com a adaptação de ventilação. Após a cirurgia, o doente também apresentava um eritema facial. Foi afirmado que o doente tinha estado exposto a mais luz do que a permitida para o ensaio. A insuficiência respiratória e o eritema ficaram totalmente resolvidos.

Em caso de sobredosagem, devem ser fornecidas medidas de apoio, consoante a necessidade, incluindo a proteção suficiente contra fontes de luz fortes (como por exemplo, luz solar direta).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, sensibilizadores usados na terapia fotodinâmica; código ATC: L01XD04

Mecanismo de ação

O 5-ALA é um precursor bioquímico natural de heme que é metabolizado através de uma série de reações enzimáticas, em porfirinas fluorescentes, particularmente em PPIX. A síntese do 5-ALA é regulada por uma acumulação intracelular de heme livre via um mecanismo de *feedback* negativo. A administração em excesso de 5-ALA exógena evita o controle de *feedback* negativo, e a acumulação de PPIX ocorre no tecido alvo. Na presença de luz visível, a fluorescência de PPIX (efeito fotodinâmico) em determinados tecidos alvo pode ser utilizada para a realização de um diagnóstico fotodinâmico.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração sistêmica do 5-ALA resulta numa sobrecarga do metabolismo da porfirina celular e numa acumulação de PPIX em vários epitélios e tecidos cancerígenos. Também foi demonstrado que o tecido do glioma maligno (OMS – grau III e IV, como por exemplo, glioblastoma multiforme, gliossarcoma ou astrocitoma anaplásico) sintetiza e acumula porfirinas como resposta à administração de 5-ALA. A concentração do PPIX é significativamente mais baixa na matéria branca do que no córtex e no tumor. O tecido circundante ao tumor e o cérebro normal também podem ser afetados. No entanto, a formação de PPIX, induzida pelo 5-ALA, é significativamente mais elevada nos tecidos malignos do que no cérebro normal.

Pelo contrário, em tumores de baixo grau (OMS – graus I e II, como por exemplo, meduloblastoma, oligodendroglioma) não pôde ser observada qualquer fluorescência após a administração da substância ativa. As metástases cerebrais revelaram inconsistência ou não fluorescência.

O fenómeno da acumulação de PPIX nos gliomas malignos de grau III e IV, segundo a OMS, pode ser explicado por uma absorção de 5-ALA mais elevada no tecido tumoral ou por um padrão alterado de expressão ou por uma atividade enzimática (como por exemplo, ferroquelatase) envolvido na biossíntese da hemoglobina nas células tumorais. As explicações para uma absorção de 5-ALA mais elevada incluem uma rutura na barreira sangue/cérebro, um aumento da neovascularização e uma sobreexpressão dos transportadores de membrana no tecido do glioma.

Após a estimulação com luz azul ($\lambda=400-410$ nm), a PPIX é fortemente fluorescente (pico a $\lambda=635$ nm) e pode ser visualizada através de um microscópio neurocirúrgico padrão, sujeito às modificações adequadas.

A emissão de fluorescência pode ser classificada como fluorescência vermelha intensa (sólida) (corresponde ao tecido tumoral sólido e vital) e fluorescência rosa pálida (corresponde às células da infiltração do tumor), enquanto que o tecido cerebral normal, com falta de níveis acrescidos de PPIX, reflete a luz azul violeta e parece azul.

Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio de fase I/II, incluindo 21 doentes, foi detetada uma relação dose/eficácia entre os níveis de dose e a extensão e a qualidade da fluorescência no núcleo tumoral: doses mais elevadas de 5-ALA aumentam a qualidade da fluorescência e a sua extensão no núcleo tumoral, comparativamente à demarcação do núcleo tumoral sob iluminação branca padrão, monocromática e não decrescente. A dose mais elevada (20 mg / kg de peso corporal) foi determinada como sendo a mais eficaz.

Foi encontrado um valor preditivo positivo de fluorescência do tecido de 84,8 % (90 % IC: 70,7 %-93,8 %). Este valor foi definido como a percentagem de doentes com uma identificação positiva de células tumorais em todas as biópsias feitas em zonas de fluorescência fraca e forte. O valor preditivo positivo de fluorescência forte foi mais elevado (100,0 %; 90 % IC: 91,1 %-100,0 %) do que o da fluorescência fraca (83,3 %; 90 % IC: 68,1 %-93,2 %). Os resultados basearam-se num ensaio de fase II, incluindo 33 doentes que receberam uma dose de 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal.

A fluorescência resultante foi usada como um marcador intraoperatório para tecidos de glioma maligno com o objetivo de melhorar a ressecção cirúrgica destes tumores.

Num ensaio de fase III, 349 doentes com suspeita de glioma maligno, tratável com a ressecção completa do tumor realçado por contraste, foram selecionados aleatoriamente para uma ressecção guiada por fluorescência, após a administração de 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal, ou para uma ressecção convencional sob luz branca. Foi feita a ressecção do tumor realçado por contraste em 64 % dos doentes do grupo experimental, comparativamente aos 38 % do grupo de controlo ($p < 0,0001$).

Na consulta, seis meses depois da ressecção do tumor, 20,5 % dos doentes tratados com 5-ALA e 11 % dos doentes submetidos à cirurgia padrão estavam vivos, aquando da consulta dos 6 meses, e sem sinais de progressão da doença. A diferença foi estatisticamente significativa, usando o teste do qui-quadrado ($p = 0,015$).

Não foi observado um aumento significativo na sobrevivência geral, neste ensaio; no entanto, este não se destinava a detetar tal diferença.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Este medicamento apresenta uma boa solubilidade em soluções aquosas. Após a ingestão, o próprio 5-ALA não é fluorescente, mas é assimilado pelo tecido tumoral (ver secção 5.1) e é metabolizado, ao nível intracelular, em porfirinas fluorescentes, predominantemente, em PPIX.

Absorção

O 5-ALA como solução bebível é rápida e completamente absorvido, e os níveis plasmáticos máximos do 5-ALA são atingidos 0,5-2 horas depois da administração oral de 20 mg / kg de peso corporal. Os níveis plasmáticos voltam aos valores da linha de base, 24 horas depois da administração de uma dose oral de 20 mg / kg de peso corporal. A influência dos alimentos não foi investigada porque este medicamento é administrado, geralmente, com o estômago vazio, antes da indução da anestesia.

Distribuição e biotransformação

O 5-ALA é preferencialmente absorvido pelo fígado, rim, células endoteliais e pele, assim como pelos gliomas malignos (OMS – grau III e IV) e metabolizado em PPIX fluorescente. Quatro horas depois da administração oral de 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal, é atingido o nível plasmático máximo da PPIX. Os níveis plasmáticos da PPIX descem rapidamente nas 20 horas subsequentes e não são detetáveis passadas 48 horas da administração. Com a dose oral recomendada de 20 mg / kg de peso corporal, a relação de fluorescência de cérebro normal/tumor é normalmente elevada e proporciona um contraste lúcido para a perceção visual do tecido tumoral, sob uma luz azul violeta, durante, pelo menos, 9 horas.

Além do tecido tumoral, foi registada uma ligeira fluorescência do plexo coroide. O 5-ALA também é absorvido e metabolizado em PPIX por outros tecidos, como por exemplo, o fígado, os rins ou a pele (ver secção 4.4). A ligação do 5-ALA às proteínas plasmáticas é desconhecida.

Eliminação

O 5-ALA é eliminado rapidamente com uma semivida terminal de 1-3 horas. Aproximadamente 30 % de uma dose oral de 20 mg / kg de peso corporal são excretados inalterados na urina, num período de 12 horas.

Linearidade/não linearidade

Há uma proporcionalidade de dose entre a AUC_{0-inf} dos valores do 5-ALA e as diferentes doses orais destes medicamento.

Doentes com insuficiência renal ou hepática

Não foi investigada a farmacocinética do 5-ALA nos doentes com insuficiência renal ou hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados padrões de segurança farmacológica, sob proteção de luz, em ratinhos, ratos e cães. A administração do 5-ALA não influencia a função dos sistemas nervoso central e gastrointestinal. Não pode ser excluído um ligeiro aumento de sódio na urina.

A administração única de doses elevadas de 5-ALA em ratinhos ou ratos leva a descobertas não-específicas de intolerância sem anomalias macroscópicas ou sinais de toxicidade retardada. Estudos de toxicidade, realizados com doses repetidas em ratos e em cães, demonstram reações adversas dependentes da dose, nomeadamente com alterações na histologia do ducto biliar (irreversível num período de recuperação de 14 dias), aumentos transitórios nas transaminases, na LDH, na bilirrubina total, no colesterol total, na creatinina e na ureia, e vômitos (só nos cães). Com doses mais elevadas, houve sinais de toxicidade sistémica (parâmetros cardiovasculares e respiratórios) no cão anestesiado: com 45 mg IV / kg de peso corporal, registou-se uma ligeira descida da tensão arterial periférica e da tensão ventricular esquerda sistólica. Cinco minutos depois da administração, os valores da linha de base tinham sido atingidos novamente. Foi considerado que os efeitos cardiovasculares observados estão relacionados com a via de administração intravenosa.

A fototoxicidade, observada após um tratamento *in vitro* e *in vivo* com 5-ALA, está obviamente e intimamente relacionada com uma indução, dependente da dose e do tempo, da síntese da PPIX nas células ou tecidos irradiados. Foi observada a destruição de células sebáceas, necrose epidérmica focal com uma inflamação aguda transitória e alterações reativas difusas nos queratinócitos, assim como edema secundário transitório e inflamação da derme. A pele exposta à luz recuperou completamente, exceto numa redução persistente no número de folículos capilares. Por conseguinte, recomendam-se medidas de proteção para os olhos e para a pele, contra a luz em geral, durante, pelo menos, 24 horas após a administração deste medicamento.

Apesar de não terem sido feitos estudos essenciais sobre o comportamento do 5-ALA na reprodução e no desenvolvimento, é possível concluir que a síntese da porfirina induzida pelo 5-ALA pode levar a uma atividade embriotóxica nos embriões de ratinhos, de ratos e de pintos, só com a exposição direta concomitante à luz. Por conseguinte, este medicamento não deverá ser administrado a mulheres grávidas. Nos ratos, o tratamento com uma dose única excessiva de 5-ALA prejudicou reversivelmente a fertilidade masculina durante duas semanas, após a administração.

A maioria dos estudos de genotoxicidade realizados às escuras não revelou um potencial genotóxico para o 5-ALA. O composto induz potencialmente a fotogenotoxicidade, após uma subsequente irradiação ou exposição à luz, o que está obviamente relacionado com a indução da síntese da porfirina.

Não foram realizados estudos *in vivo* sobre a carcinogenicidade a longo prazo. No entanto, tendo em conta a indicação terapêutica, um tratamento oral único com 5-ALA pode não estar relacionado com qualquer risco carcinogénico potencial grave.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir

3 anos.

Solução reconstituída

A solução reconstituída é física e quimicamente estável durante 24 horas, a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor de tipo II, com rolha de borracha butílica contendo 1,5 g de pó para reconstituição com 50 ml de água potável.

Apresentações: 1, 2 e 10 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução oral é preparada dissolvendo a quantidade de pó de um frasco para injetáveis em 50 ml de água potável. A solução reconstituída é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelado.

O Gliolan destina-se a um uso único e qualquer conteúdo remanescente após a primeira utilização deverá ser eliminado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/413/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de setembro de 2007

Data da última renovação: 12 de setembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

Deve ser apresentado um PGR atualizado no período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Gliolan só deve ser utilizado por neurocirurgiões que tenham frequentado um curso de formação, de acordo com os padrões abaixo discriminados:

O titular da Autorização de Introdução no Mercado, em consonância com as autoridades competentes nos Estados-membros, deve implementar, antes do lançamento:

- Um curso de formação para neurocirurgiões que vise a minimização de riscos e apoie a utilização segura e eficaz do medicamento. O curso de formação realizar-se-á em centros de formação qualificados, com técnicos de formação qualificados. Este curso deve ser composto por medidas que visem minimizar as reações adversas associadas à cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência (em particular, reações adversas graves do foro neurológico) através de uma formação adequada sobre:
 - a) Teoria e princípios fundamentais da cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência e da ressecção de glioma maligno, incluindo os métodos de identificação dos locais eloquentes;
 - b) Instruções no local sobre a utilização do microscópio com fluorescência, incluindo dificuldades e reconhecimento de problemas;
 - c) Diferenciação da intensidade de fluorescência, mantendo as distâncias de segurança das áreas eloquentes, etc.
 - d) A prática da cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência (incluindo a participação em, pelo menos, um caso que use a cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência, na sala de operações, com instruções no local sobre a utilização do microscópio ou demonstração em vídeo de uma ressecção guiada por fluorescência);
 - e) O presente conhecimento dos benefícios e dos riscos da cirurgia citoreductora no tratamento dos doentes com gliomas malignos;
 - f) A base teórica para a acumulação de porfirina em gliomas malignos;
 - g) Os princípios técnicos inerentes às ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência;
 - h) Como identificar os candidatos adequados para as ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência;
 - i) Como aplicar Gliolan no regime de dosagem e posologia corretos, e compreender a importância dos corticosteroides concomitantes;
 - j) Como identificar os doentes em risco de défices neurológicos, usando ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência, com um foco especial nas afasias e noutros défices focais críticos;
 - k) Técnicas para a redução de riscos intraoperatórios (técnica microcirúrgica, monitorização neurofisiológica, escolha da abordagem) e como implementá-las;
 - l) Como identificar a fluorescência para a ressecção, usando o microscópio operatório num sistema manual na sala das operações;
 - m) Os benefícios e riscos das ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência..

Os requisitos mínimos para o formador qualificado são:

- Certificação oficial como neurocirurgião, segundo os requisitos nacionais e locais;
- Anterior participação bem sucedida num curso de formação, ou curso equivalente, durante o ensaio de fase III;
- Experiência com cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência em 20 casos, pelo menos.

Os requisitos mínimos para um centro de formação qualificado são:

- Microscópio modificado para a ressecção guiada por fluorescência;
- Número de casos suficientes (pelo menos, 10 doentes por ano) de gliomas malignos (OMS, grau III e IV);
- Técnicas de monitorização neurofisiológica para a cirurgia em regiões eloquentes do cérebro.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gliolan 30 mg/ml pó para solução oral
Cloridrato de ácido 5-aminolevulínico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico, correspondente a 1,5 g de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

Um ml de solução reconstituída contém 23,4 mg de ácido 5-aminolevulínico, correspondente a 30 mg de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução oral

1 frasco para injetáveis
2 frascos para injetáveis
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral após reconstituição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Prazo de validade da solução reconstituída: 24 horas a 25°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Frasco para injetáveis de uso único – eliminar qualquer conteúdo remanescente após a primeira utilização.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**Etiqueta do frasco para injetáveis****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gliolan 30 mg/ml pó para solução oral
Cloridrato de ácido 5-aminolevulínico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico, correspondente a 1,5 g de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral após reconstituição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Frasco para injetáveis de uso único – eliminar qualquer conteúdo remanescente após a primeira utilização.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac GmbH

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gliolan 30 mg/ml pó para solução oral

Cloridrato de ácido 5-aminolevulínico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Gliolan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Gliolan
3. Como tomar Gliolan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Gliolan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gliolan e para que é utilizado

Gliolan é usado para a visualização de certos tumores cerebrais (designados por gliomas malignos) durante a cirurgia ao tumor.

Gliolan contém uma substância chamada cloridrato de ácido aminolevulínico (5-ALA). O 5-ALA acumula-se preferencialmente nas células tumorais, onde é transformado noutra substância similar. Nessa altura, se o tumor for exposto a uma luz azul, essa nova substância emite uma luz violeta avermelhada que ajuda a distinguir melhor o tecido normal do tecido tumoral. Isto ajuda o cirurgião a remover, de forma mais completa, o tumor, poupando o tecido saudável.

2. O que precisa de saber antes de tomar Gliolan

Não tome Gliolan

- se tem alergia à 5-ALA ou às porfirinas.
- em caso de suspeita ou de confirmação de tipos agudos ou crónicos de porfíria (isto é, distúrbios herdados ou adquiridos de certas enzimas na via da síntese do pigmento dos glóbulos vermelhos).
- em caso de suspeita ou de confirmação de uma gravidez.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Gliolan.

- Durante 24 horas após a administração deste medicamento, **proteja os seus olhos e a pele de fontes de luz fortes** (por exemplo, luz solar direta ou luz interior de foco intenso) .
- Se tiver uma **doença cardíaca**, ou tiver tido uma doença cardíaca no passado, deve informar o seu médico. Nesse caso, este medicamento deve ser utilizado com cuidado porque a sua tensão arterial pode baixar.

Doentes com insuficiência renal ou hepática

Não foram realizados ensaios em doentes com uma função renal ou hepática deficiente. Por conseguinte, este medicamento deve ser usado com cuidado em tais doentes.

Doentes idosos

Não há instruções especiais para a utilização em doentes idosos com funções normais ao nível dos órgãos.

Crianças e adolescentes (< 18 anos)

Não existe experiência com Gliolan em crianças e adolescentes. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado a este grupo etário.

Outros medicamentos e Gliolan

Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, particularmente medicamentos que possam causar problemas cutâneos quando a pele fica sob fontes de luz intensa (por exemplo, alguns tipos de medicamentos chamados antibióticos), mas também medicamentos obtidos sem receita médica (por exemplo, extratos de hipericina ou Erva de São João). Num doente, foi registado um caso de queimadura solar grave durante 5 dias, depois de o doente ter tomado o medicamento com um extrato de hipericina. Não deve tomar nenhum destes produtos até 2 semanas, depois de ter tomado Gliolan.

Num período de 24 horas depois de ter tomado Gliolan, evite quaisquer outros medicamentos que possam prejudicar o fígado.

Gliolan com alimentos e bebidas

Este medicamento é geralmente utilizado uma única vez, nomeadamente 2-4 horas antes da anestesia da operação para certos tumores cerebrais chamados glioma. Não deve comer nem beber nas 6 horas precedentes (no mínimo) à administração da anestesia.

Gravidez e amamentação*Gravidez*

Desconhece-se se Gliolan prejudicará o feto. Não tome este medicamento se estiver grávida.

Amamentação

Desconhece-se se este medicamento penetra no leite materno. As mães que estejam a amamentar não devem amamentar durante 24 horas depois do tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

3. Como tomar Gliolan

Este medicamento é um pó que deve ser misturado primeiramente em água potável antes de ser usado. Este processo deve ser sempre efetuado por um farmacêutico ou por um enfermeiro, nunca pelo doente. A dose normal é 20 mg de 5-ALA HCl por quilograma de peso corporal. O farmacêutico ou enfermeiro calculará a dose exata necessária. Tem de beber a solução preparada 2-4 horas antes do início da anestesia.

Se a anestesia /cirurgia for adiada, não deve ser administrada qualquer dose adicional deste medicamento. Se a cirurgia for adiada um ou mais dias, pode ser tomada outra dose deste medicamento 2-4 horas antes da anestesia.

Se tomar mais Gliolan do que deveria

Se tomou mais Gliolan do que deveria, o seu médico deverá decidir quais as medidas necessárias para evitar quaisquer problemas, incluindo a proteção suficiente contra fontes de luz fortes (por exemplo, luz solar direta).

Caso se tenha esquecido de tomar Gliolan

Este medicamento é administrado uma vez, só no dia da cirurgia, 2-4 horas antes do início da anestesia. Se se esqueceu de tomar este medicamento neste período, não é aconselhável que o tome mesmo antes do início da anestesia. Nesse caso, a anestesia e a cirurgia têm de ser adiadas durante 2 horas pelo menos, se possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais graves incluem alterações ligeiras das contagens das células sanguíneas (glóbulos vermelhos e brancos, plaquetas), distúrbios neurológicos (distúrbios que afetam o sistema nervoso, como é o caso da hemiparesia [paralisia parcial de um dos lados do corpo] e tromboembolismo (coágulos sanguíneos que podem obstruir os vasos sanguíneos). Outros efeitos secundários registados com frequência são vômitos (enjoo), náuseas (indisposição) e subida ligeira dos níveis de algumas enzimas (transaminases, γ -GT, amilase) ou bilirrubina (um pigmento biliar produzido no fígado por degradação do pigmento dos glóbulos vermelhos) no sangue.

Informe imediatamente o seu médico se tiver alguma destas queixas.

Os efeitos secundários estão divididos em duas categorias:

- Efeitos secundários imediatos após a administração de Gliolan e antes da anestesia
- Efeitos secundários combinados do Gliolan, anestesia e ressecção do tumor.

Depois de ter tomado Gliolan e antes do início da anestesia, podem ocorrer os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes):

Náuseas (indisposição), descida da tensão arterial, reações cutâneas (por exemplo, vermelhidão parecida a queimadura solar, ou “escaldão”).

Em combinação com anestesia e ressecção do tumor), podem ocorrer outros efeitos secundários:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 doentes):

Leves alterações nas contagens das células sanguíneas (glóbulos brancos e vermelhos, plaquetas), ligeira subida de algumas enzimas (transaminases, γ -GT, amilase) ou da bilirrubina (um pigmento biliar produzido no fígado por degradação do pigmento dos glóbulos vermelhos) no sangue. Estas alterações atingem o seu pico entre 7 e 14 dias depois da cirurgia. As alterações resolver-se-ão totalmente em poucas semanas. Normalmente, não tem quaisquer sintomas quando ocorrem estas alterações.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais de 1 de 10 doentes):

Náuseas (indisposição), vômitos (enjoo), distúrbios neurológicos (distúrbios que afetam o sistema nervoso, como a hemiparesia [paralisia parcial de um lado do corpo], afasia [perda total ou parcial na capacidade de produzir ou compreender a linguagem], convulsões [ataques] e hemianopsia [perda de metade da visão em ambos os olhos]) e tromboembolismo (coágulos de sangue que podem obstruir vasos sanguíneos).

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes):

Descida da tensão arterial, edema cerebral (inchaço cerebral).

Efeitos secundários muito raros (a afetar menos de 1 em 10.000 doentes), incluindo casos isolados:

Hipestesia (diminuição da sensação de tato) e diarreia (fezes moles ou líquidas).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gliolan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução reconstituída é física e quimicamente estável durante 24 horas a 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gliolan

A substância ativa é cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl). Um frasco para injetáveis contém 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), correspondente a 1,5 g de 5-ALA HCl.

Um ml de solução reconstituída contém 23,4 mg de 5-ALA, correspondente a 30 mg de 5-ALA HCl.

Qual o aspeto de Gliolan e conteúdo da embalagem

Este medicamento é um pó para solução oral. O pó é um sólido branco a esbranquiçado. A solução reconstituída é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelado.

Gliolan é fornecido num frasco de vidro em embalagens de 1, 2 e 10 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

Fabricante

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO

**CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO
MEDICAMENTO A SER IMPLEMENTADO PELOS ESTADOS-MEMBROS**

CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO A SER IMPLEMENTADO PELOS ESTADOS-MEMBROS

Os Estados-Membros devem assegurar todas as condições ou restrições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento, abaixo descrito, a serem implementadas:

Gliolan só deve ser utilizado por neurocirurgiões que tenham frequentado um curso de formação, de acordo com os padrões abaixo discriminados:

Os Estados-Membros devem acordar com o titular da Autorização de Introdução no Mercado, antes do lançamento, medidas para a implementação do seguinte:

- Um curso de formação para neurocirurgiões que vise a minimização de riscos e apoie a utilização segura e eficaz do medicamento. O curso de formação realizar-se-á em centros de formação qualificados, com técnicos de formação qualificados. Este curso deve ser composto por medidas que visem minimizar as reações adversas associadas à cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência (em particular, reações adversas graves do foro neurológico) através de uma formação adequada sobre:
 - a) Teoria e princípios fundamentais da cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência e da ressecção de glioma maligno, incluindo os métodos de identificação dos locais eloquentes;
 - b) Instruções no local sobre a utilização do microscópio com fluorescência, incluindo dificuldades e reconhecimento de problemas;
 - c) Diferenciação da intensidade de fluorescência, mantendo as distâncias de segurança das áreas eloquentes, etc.
 - d) A prática da cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência (incluindo a participação em, pelo menos, um caso que use a cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência, na sala de operações, com instruções no local sobre a utilização do microscópio ou demonstração em vídeo de uma ressecção guiada por fluorescência);
 - e) O presente conhecimento dos benefícios e dos riscos da cirurgia citoreductora no tratamento dos doentes com gliomas malignos;
 - f) A base teórica para a acumulação de porfirina em gliomas malignos;
 - g) Os princípios técnicos inerentes às ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência;
 - h) Como identificar os candidatos adequados para as ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência;
 - i) Como aplicar Gliolan no regime de dose e posologia corretos, e compreender a importância dos corticosteroides concomitantes;
 - j) Como identificar os doentes em risco de défices neurológicos, usando ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência, com um foco especial nas afasias e noutros défices focais críticos;
 - k) Técnicas para a redução de riscos intraoperatórios (técnica microcirúrgica, monitorização neurofisiológica, escolha da abordagem) e como implementá-las;
 - l) Como identificar a fluorescência para a ressecção, usando o microscópio operatório num sistema manual na sala das operações;
 - m) Os benefícios e riscos das ressecções com Gliolan guiadas por fluorescência.

Os requisitos mínimos para o formador qualificado são:

- Certificação oficial como neurocirurgião, segundo os requisitos nacionais e locais;
- Anterior participação bem sucedida num curso de formação, ou curso equivalente, durante o ensaio de fase III;
- Experiência com cirurgia com Gliolan guiada por fluorescência em 20 casos, pelo menos.

Os requisitos mínimos para um centro de formação qualificado são:

- Microscópio modificado para a ressecção guiada por fluorescência;

- Número de casos suficientes (pelo menos, 10 doentes por ano) de gliomas malignos (OMS, grau III e IV);
- Técnicas de monitorização neurofisiológica para a cirurgia em regiões eloquentes do cérebro.