

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gliolan 30 mg/ml pulbere pentru soluție orală.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține acid 5-aminolevulinic (5-ALA) 1,17 g, corespunzător la clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl) 1,5 g.

Un ml din soluția reconstituită conține 5-ALA 23,4 mg, corespunzător la 5-ALA HCl 30 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală.

Pulberea este albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gliolan este indicat la pacienții adulți pentru vizualizarea țesutului malign în cursul intervenției chirurgicale pentru gliom malign (gradul III și IV OMS).

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament poate fi utilizat numai de către neurochirurghi cu experiență, competenți în chirurgia gliomelor maligne, având cunoștințe aprofundate despre anatomia funcțională a creierului și care au efectuat un stagiul de pregătire în domeniul chirurgiei ghidate prin fluorescență.

Doze

Doza recomandată este de 20 mg de 5-ALA HCl pe kilogram greutate corporală.

Pacienți cu disfuncție renală sau hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiența hepatică sau renală relevantă din punct de vedere clinic. De aceea, acest medicament trebuie utilizat cu atenție la astfel de pacienți.

Pacienți vârstnici

Nu există indicații speciale de utilizare la pacienți vârstnici cu organe normal funcționale.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Gliolan la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Soluția trebuie administrată oral cu trei ore (între 2 și 4 ore) înainte de anestezie. Utilizarea 5-ALA în alte condiții decât cele din cadrul studiilor clinice implică un risc nedeterminat.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau porfirine.
- Forme acute sau cronice de porfirie
- Sarcină (vezi pct. 4.6 și 5.3)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fluorescența țesutului cerebral indusă prin administrarea de 5-ALA nu furnizează informații despre funcția neurologică a țesutului subiacent. De aceea, trebuie evaluată cu atenție rezeecția țesutului fluorescent în comparație cu funcția neurologică a țesutului fluorescent.

Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților care prezintă o tumoră în imediata vecinătate a unei zone cu funcții neurologice importante și cu deficitel focale preexistente (de exemplu afazie, tulburări de vedere și pareză) care nu se ameliorează la tratamentul cu corticosteroizi. S-a constatat că rezeecția ghidată prin fluorescență la acești pacienți impune un risc mai crescut de deficite neurologice critice. Trebuie menținută o distanță de siguranță de minimum un centimetru față de ariile corticale și structurile subcorticale de importanță vitală, independent de gradul de fluorescență.

La toți pacienții care prezintă o tumoră în vecinătatea unei zone cu funcții neurologice importante trebuie luate măsuri pre- și intraoperatorii pentru localizarea acelei funcții față de tumoră în vederea menținerii distanțelor de siguranță.

După administrarea acestui medicament se va evita timp de 24 de ore expunerea ochilor și a pielii la surse de lumină puternică (de ex.: iluminarea operatorie, lumina solară directă sau lumina de interior focalizată puternic).

Trebuie evitată administrarea simultană a altor substanțe potențial fototoxice (de ex.: tetraciline, sulfonamide, fluorochinolone, extracte de hipericin) (vezi și pct. 5.3).

Trebuie evitată administrarea altor medicamente potențial hepatotoxice în următoarele 24 de ore de la utilizare.

Acest medicament trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente, deoarece rapoartele din literatura de specialitate indică scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice, a presiunii sistolice și diastolice în artera pulmonară, ca și a rezistenței vasculare pulmonare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pacienții nu trebuie expuși la nici un agent fotosensibilizator pe o perioadă de până la 2 săptămâni după administrarea de Gliolan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea 5-ALA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Unele studii limitate la animale evidențiază o activitate embriotoxică a 5-ALA, plus expunerea la lumină (vezi pct. 5.3). De aceea, Gliolan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă 5-ALA sau metabolitul acestuia, protoporfirina IX (PPIX), se excretă în laptele uman. Excreția de 5-ALA sau de PPIX în lapte nu a fost studiată la animale. După tratamentul cu acest medicament, alăptarea trebuie întreruptă timp de 24 de ore.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la influența 5-ALA asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante, tratamentul propriu-zis va avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate după utilizarea acestui medicament destinat rezechției ghidate prin fluorescență a gliomelor se împart în următoarele două categorii:

- reacții imediate care apar după administrarea orală a medicamentului, înainte de inducerea anesteziei (= reacții adverse specifice substanței active)
- reacții combinate ale 5-ALA, anesteziei și rezechției tumorii (= reacții adverse specifice procedurii).

Cele mai grave reacții adverse includ anemie, trombocitopenie, leucocitoză, tulburări neurologice și tromboembolism. Alte reacții observate frecvent sunt: vărsături, greață și creșterea concentrațiilor de bilirubină sanguină, alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, gama-glutamilttransferază și amilază sanguină.

Tabel de sinteză a reacțiilor adverse

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($\leq 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse specifice substanței:

Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente:</u> hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	<u>Mai puțin frecvente:</u> greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Mai puțin frecvente:</u> fotosensibilitate, fotodermatoză

Reacții adverse datorate procedurii

Amploarea și frecvența reacțiilor adverse neurologice datorate procedurii depind de localizarea tumorii cerebrale și de gradul de rezechție a țesutului tumoral din ariile cerebrale de importanță vitală (vezi pct. 4.4)

Tulburări hematologice și limfatic	<u>Foarte frecvente:</u> anemie, trombocitopenie, leucocitoză
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente:</u> tulburări neurologice (de exemplu: hemipareză, afazie, convulsii, hemianopsie) <u>Mai puțin frecvente:</u> edem cerebral <u>Foarte rare:</u> hipoestezie
Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente:</u> hipotensiune arterială
Tulburări vasculare	<u>Frecvente:</u> tromboembolism
Tulburări gastro-intestinale	<u>Frecvente:</u> vărsături, greață <u>Foarte rare:</u> diaree
Tulburări hepatobiliare	<u>Foarte frecvente:</u> creșterea bilirubinemiei, creșterea valorilor alaninaminotransferazei, creșterea valorilor aspartataminotransferazei, creșterea valorilor gama-glutamilttransferazei,

Descrierea anumitor reacții adverse selectate

Într-un studiu cu un singur grup de 21 de voluntari de sex masculin sănătoși, este posibil ca eritemul cutanat să fi fost produs prin expunerea directă la lumina UVA în primele 24 de ore după administrarea orală a 20 mg/kg greutate corporală de 5-ALA HCl. S-a raportat o reacție adversă de greață ușoară la 1 din cei 21 de voluntari.

Într-un alt studiu unicentric, 21 de pacienți cu gliom malign au primit o doză de 0,2, 2, sau 20 mg/kg greutate corporală de 5-ALA HCl, urmată de rezecția tumorii ghidată prin fluorescență. Singura reacție adversă raportată în acest studiu a fost un caz de arsură solară ușoară care a apărut la un pacient tratat cu cea mai mare doză.

Într-un studiu cu un singur grup de 36 de pacienți cu gliom malign, s-au raportat reacții adverse din cauza medicamentului la 4 pacienți (diaree ușoară la un pacient, hipoestezie moderată la un alt pacient, frisoane moderate la un alt pacient și hipotensiune arterială la 30 de minute după administrarea de 5-ALA HCl la un alt pacient). Toți pacienții au primit o doză de 20 mg/kg greutate corporală de medicament și au suferit rezecție ghidată prin fluorescență. Timpul de urmărire a fost de 28 de zile.

Într-un studiu comparativ, deschis, de faza III (MC-ALS.3/GLI), 201 pacienți cu gliome maligne au primit 5-ALA HCl în doză de 20 mg/kg greutate corporală și 176 dintre acești pacienți au suferit rezecție ghidată fluorescent urmată de radioterapie. La 173 de pacienți, rezecția standard nu a fost precedată de administrarea medicamentului și a fost urmată de radioterapie. Timpul de urmărire după administrare a fost de cel puțin 180 de zile. S-au raportat reacții adverse cel puțin posibil legate de tratamentul aplicat la 2/201 (1,0 %) pacienți: vărsături ușoare la 48 de ore după operație și ușoară fotosensibilitate la 48 de ore după operație. Unui alt pacient i s-a administrat accidental un supradozaj de medicament (3000 mg în loc de 1580 mg). Insuficiența respiratorie raportată la acest pacient a fost gestionată prin adaptarea ventilației și a fost rezolvată complet. S-a observat o creștere tranzitorie mai pronunțată a valorilor plasmatică a enzimelor hepatice neînsoțită de simptome clinice la pacienții tratați cu 5-ALA. Valorile maxime au apărut între a 7-a și a 14-a zi după administrare. S-au observat valori crescute ale amilazei, bilirubinei totale și leucocitelor și valori scăzute ale trombocitelor și eritrocitelor. Cu toate acestea, diferențele dintre grupurile de tratament nu au fost statistic semnificative.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul unui studiu clinic, unui pacient în vârstă de 63 de ani cu boală cardiovasculară cunoscută i s-a administrat accidental un supradozaj de 5-ALA HCl (3000 mg în loc de 1580 mg). În timpul operației, acesta a dezvoltat insuficiență respiratorie, care a fost gestionată prin adaptarea ventilației. După operație pacientul a prezentat, de asemenea, eritem facial. S-a consemnat că pacientul a fost expus la mai multă lumină decât era permis pentru studiu. Insuficiența respiratorie și eritemul au fost complet rezolvate.

În eventualitatea unui supradozaj, trebuie asigurate măsuri de susținere la nevoie, incluzând protecția suficientă față de sursele puternice de lumină (de exemplu lumina solară directă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, medicamente utilizate în terapia fotodinamică, codul ATC: L01XD04

Mecanism de acțiune

5-ALA este un precursor biochimic natural al hemului, care este metabolizat printr-o serie de reacții enzimatică în porfirine fluorescente, în special PPIX. Sinteza de 5-ALA este reglată de acumularea intracelulară de hem liber printr-un mecanism de feedback negativ. Administrarea unui exces de 5-ALA exogen evită controlul feedbackului negativ și se produce o acumulare de PPIX în țesutul vizat. În prezența unei lumini vizibile, fluorescența PPIX (efectul fotodinamic) din anumite țesuturi vizate poate fi utilizată pentru diagnosticarea fotodinamică.

Efecte farmacodinamice

Administrarea sistemică a 5-ALA are drept rezultat încărcarea metabolismului celular al porfirinei și acumularea de PPIX în diferite epitelii și în țesuturile maligne. S-a demonstrat, de asemenea, că țesutul gliomului malign (gradul III și IV OMS, de exemplu: glioblastomul multiform, gliosarcomul sau astrocitomul anaplastic) sintetizează și acumulează porfirine drept răspuns la administrarea de 5-ALA. Concentrația de PPIX este semnificativ mai mică în substanța albă decât în cortex și în tumoră. Pot fi afectate, de asemenea, țesutul care înconjoară tumora și creierul normal. Totuși, formarea de PPIX indusă de 5-ALA este semnificativ mai mare în țesutul malign decât în creierul normal.

Din contră, în cazul tumorilor de grad mic (gradul I și II OMS, de exemplu meduloblastomul, oligodendrogliomul) nu s-a observat fluorescență după aplicarea substanței active. Metastazele cerebrale au prezentat fluorescență nesemnificativă sau nu au prezentat de loc.

Fenomenul acumulării de PPIX în gliomele maligne de gradul III și IV OMS poate fi explicat printr-un aport mai mare de 5-ALA în țesutul tumoral sau printr-un tipar alterat de expresie sau de activitate a enzimelor (de exemplu ferochelataza) implicate în biosinteza hemoglobinei în celulele tumorale. Explicațiile pentru aportul crescut de 5-ALA includ o barieră hematoencefalică distrusă, neovascularizație crescută, și o expresie în exces a transportorilor membranari în țesutul gliomului.

După stimulare cu lumină albastră ($\lambda=400-410$ nm), PPIX este puternic fluorescentă (valoarea maximă la $\lambda=635$ nm) și poate fi vizualizată la un microscop neurochirurgical standard, după modificările adecvate.

Emisia fluorescentă poate fi clasificată în fluorescență roșu intens (solid) (corespunde țesutului tumoral solid, viabil) și fluorescență roz pal (corespunde celulelor tumorale infiltrative), în timp ce țesutul cerebral normal lipsit de nivele crescute de PPIX reflectă lumina albastru-violet și apare albastru.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic de faza I/II la 21 de pacienți, s-a detectat o relație doză-eficacitate între nivelele dozei și extinderea și calitatea fluorescenței din miezul tumorii: dozele mai mari de 5-ALA au mărit calitatea fluorescenței și extinderea fluorescenței în miezul tumorii, în comparație cu demarcația miezului tumorii la iluminare standard cu lumină albă în mod monoton, neîntrerupt. S-a stabilit că doza cea mai mare (20 mg/kg greutate corporală) a fost cea mai eficientă.

A fost găsită o valoare predictibilă pozitivă a fluorescenței tisulare de 84,8 % (Î 90 %: 70,7 %-93,8 %). Această valoare a fost definită ca procentul de pacienți cu identificare pozitivă de celule tumorale la toate biopsiile prelevate din arii cu fluorescență slabă și fluorescență puternică. Valoarea predictibilă pozitivă a ariilor cu fluorescență puternică a fost mai ridicată (100,0 %; Î 90 %: 91,1 %-100,0 %) decât a celor cu fluorescență slabă (83,3 %; Î 90 %: 68,1 %-93,2 %). Rezultatele s-au bazat pe un studiu clinic de faza II la 33 de pacienți care primeau 5-ALA HCl în doză de 20 mg/kg greutate corporală.

Fluorescența rezultată a fost utilizată ca marker intraoperator pentru țesutul gliomului malign în scopul îmbunătățirii rezecției chirurgicale a acestor tumori.

Într-un studiu clinic de faza III la 349 de pacienți, suspecții de gliom malign supuși rezecției complete a tumorii cu contrast crescut au fost aleși întâmplător pentru rezecția ghidată fluorescent după administrarea a 20 mg/kg de 5-ALA HCl, sau pentru rezecția convențională sub lumină albă. Tumora cu contrast crescut a fost rezecată la 64 % dintre pacienții din grupul experimental, în comparație cu 38 % dintre pacienții din grupul de control ($p < 0,0001$).

La vizita după șase luni de la rezecția tumorii, 20,5 % dintre pacienții tratați cu 5-ALA și 11 % dintre pacienții supuși operației standard erau în viață fără agravare. Diferența a fost statistic semnificativă conform testului chi-pătrat ($p = 0,015$).

În acest studiu nu s-a observat nicio creștere semnificativă ratei de supraviețuire, însă prin acesta nu s-a urmărit depistarea unei astfel de diferențe.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale

Acest medicament prezintă o bună solubilitate în soluții apoase. După ingestie, 5-ALA nu este fluorescent, dar este preluat de țesutul tumoral (vezi pct. 5.1) și este metabolizat intracelular în porfirine fluorescente, cu precădere PPIX.

Absorbție

5-ALA sub formă de soluție buvabilă este rapid și complet absorbit, iar concentrația plasmatică maximă de 5-ALA este atinsă la 0,5-2 ore după administrarea orală a 20 mg/kg greutate corporală. Concentrațiile plasmatice revin la valorile de bază la 24 de ore după administrarea unei doze orale de 20 mg/kg greutate corporală. Nu s-a investigat influența hranei, deoarece acest medicament este administrat în general în condiții de repaus alimentar înainte de inducerea anesteziei.

Distribuție și metabolizare

5-ALA este preluat în mod preferențial de către ficat, rinichi, endotelii și piele, ca și de gliomele maligne (gradul III și IV OMS) și metabolizat în PPIX fluorescentă. La 4 ore după administrarea orală a 20 mg/kg greutate corporală de 5-ALA HCl, se atinge concentrația plasmatică maximă de PPIX. Concentrațiile plasmatice de PPIX scad rapid în decursul următoarelor 20 de ore și nu mai sunt de loc detectabile după 48 ore de la administrare. La doza orală recomandată de 20 mg/kg greutate corporală, raportul dintre fluorescența tumorii și a creierului normal este în mod obișnuit mare și oferă un contrast clar pentru percepția vizuală a țesutului tumoral în lumină albastru-violet pentru cel puțin 9 ore.

În afara țesutului tumoral, s-a raportat fluorescența slabă a plexului coroid. 5-ALA este de asemenea preluat și metabolizat în PPIX și de alte țesuturi, de ex. ficat, rinichi sau piele (vezi pct. 4.4). Nu se cunoaște legarea de proteinele plasmatice a 5-ALA.

Eliminare

5-ALA este eliminat rapid, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 1-3 ore. Aproximativ 30 % dintr-o doză administrată oral de 20 mg/kg greutate corporală se excretă neschimbată prin urină în decurs de 12 ore.

Linearitate/Non-linearitate

Există o proporționalitate de doză între valorile ASC_{0-inf} ale 5-ALA și diferitele doze orale ale acestui medicament.

Insuficiență renală sau hepatică

Farmacocinetica 5-ALA la pacienții cu afecțiune renală sau hepatică nu a fost investigată.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au întreprins experimente farmacologice standard de siguranță cu protecție față de lumină la șoareci, șobolani și câini. Administrarea 5-ALA nu influențează funcția tractului gastrointestinal și a sistemului nervos central. Nu este exclusă o ușoară creștere a saluriei.

Administrarea unică de doze mari de 5-ALA la șoareci sau șobolani conduce la constatări nespecifice legate de intoleranță fără anomalii macroscopice sau semne de toxicitate tardivă. Studiile privind toxicitatea la doze repetate întreprinse la șoareci și câini demonstrează existența reacțiilor adverse dependente de doză care produc modificări histologice ale ductului biliar (nereversibile în perioada de recuperare de 14 zile), creșterea tranzitorie a valorilor transaminazelor, LDH, bilirubinei totale, colesterolului total, creatininei, ureei și vărsături (numai la câini). Semnele de toxicitate sistemică (parametrii cardiovasculari și respiratori) au apărut la doze mai mari la câinii anesteziați: la administrarea intravenoasă de 45 mg/kg greutate corporală s-a înregistrat o scădere ușoară a tensiunii arteriale periferice și a presiunii sistolice intraventriculare stângi. La cinci minute după administrare, s-au atins din nou valorile de bază.

Se consideră că efectele cardiovasculare înregistrate sunt legate de calea de administrare intravenoasă.

Fototoxicitatea observată în urma tratamentului *in vitro* și *in vivo* cu 5-ALA este în mod evident strâns legată de inducția sintezei de PPIX dependentă de doză și de timp, în celulele sau țesuturile iradiate. S-au observat distrugerea celulelor sebacee, necroza focală a epidermei însoțită de inflamație acută tranzitorie și de modificări reactive difuze ale keratinocitelor, ca și edemul secundar tranzitoriu și inflamația dermului. Pielea expusă la lumină s-a vindecat complet, cu excepția reducerii numărului de foliculi piloși. Ca urmare, sunt recomandate măsuri generale de protecție împotriva luminii a ochilor și a pielii cel puțin 24 de ore după administrarea acestui medicament

Deși nu s-au realizat studii pivot privind efectul 5-ALA asupra funcției de reproducere și a dezvoltării embrionare, se poate concluziona că sinteza porfirinei indusă de 5-ALA poate fi embriotoxică la embrioni de șoarece, de șobolan și de găină numai în condițiile expunerii concomitente la lumina directă. De aceea, acest medicament este contraindicat la femeile gravide. Tratamentul cu o singură doză de 5-ALA în exces la șoareci a scăzut reversibil fertilitatea masculilor timp de două săptămâni după administrare.

Majoritatea studiilor asupra genotoxicității efectuate în condiții de întuneric nu au relevat vreun potențial genotoxic al 5-ALA. Compusul induce potențial fotogenotoxicitatea după iradiere ulterioară sau expunere la lumină, care este legată în mod evident de inducția sintezei de porfirină. Nu au fost realizate studii pe termen lung *in vivo* asupra carcinogenității. Totuși, luând în considerare indicația terapeutică, este posibil ca administrarea unică orală de 5-ALA să nu fie corelată cu un potențial risc carcinogen grav.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

3 ani

Soluția reconstituită

Soluția reconstituită este stabilă din punct de vedere fizico-chimic timp de 24 de ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă incoloră tip II, cu dop de cauciuc butilic, conținând 1,5 g pulbere pentru reconstituire în 50 ml de apă potabilă.

Mărimi ambalaj: 1, 2 și 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția orală se prepară prin dizolvarea cantității de pulbere conținută într-un flacon în 50 ml de apă potabilă. Soluția reconstituită este un fluid limpede și incolor până la ușor gălbui.

Gliolan este exclusiv de unică folosință și orice conținut rămas după prima utilizare trebuie să fie eliminat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/413/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 septembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 septembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

O versiune actualizată a PMR se va depune în decurs de 60 de zile unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Gliolan trebuie utilizat numai de neurochirurghi care au frecventat un curs de pregătire în conformitate cu standardele detaliate mai jos:

Înainte de lansarea pe piață, deținătorul autorizației de punere pe piață de comun acord cu autoritățile competente ale statelor membre trebuie să realizeze:

- Un curs de pregătire pentru neurochirurgi, având drept scop reducerea la minimum a riscului și utilizarea eficace a medicamentului. Cursul de pregătire va avea loc în centre de instruire calificate și vor fi susținute de instructori calificați. Acest curs va cuprinde măsuri menite să reducă la minimum evenimentele adverse asociate cu chirurgia ghidată prin fluorescența indusă de Gliolan (în mod special evenimentele adverse grave de natură neurologică) printr-o instruire adecvată cu privire la:
 - a) Teoria și principiile de bază ale chirurgiei ghidate prin fluorescență indusă de Gliolan și ale rezecției gliomelor maligne, inclusiv metodele de identificare ale ariilor cerebrale de importanță vitală;
 - b) Instruire la fața locului privind utilizarea microscopului pentru fluorescență, incluzând pericolele și recunoașterea problemelor;
 - c) Diferențierea intensității fluorescenței, menținerea distanțelor de siguranță față de ariile cerebrale de importanță vitală etc.
 - d) Practicarea chirurgiei ghidate prin fluorescența indusă de Gliolan (inclusiv participarea în cel puțin unul din cazurile folosind chirurgia ghidată prin fluorescența indusă de Gliolan în sala de operație, cu instruire la fața locului privind folosirea microscopului sau video demonstrația unei rezecții ghidate prin fluorescență);
 - e) Concepția actuală cu privire la beneficiile și riscurile chirurgiei citoreductive în abordarea terapeutică a pacienților cu gliome maligne;
 - f) Baza teoretică a acumulării porfirinei în gliomele maligne;
 - g) Principiile tehnice ce stau la baza rezecțiilor ghidate prin fluorescență folosind Gliolan;
 - h) Identificarea candidaților potriviți pentru rezecții ghidate prin fluorescență folosind Gliolan;
 - i) Aplicarea de Gliolan în doză și regimul temporal corecte și înțelegerea importanței folosirii concomitente de corticosteroizi;
 - j) Identificarea pacienților cu risc de deficiențe neurologice utilizând rezecțiile ghidate prin fluorescență folosind Gliolan, cu accent deosebit pe afazii și alte deficiențe focale grave;
 - k) Tehnici de reducere a riscului intraoperator (tehnica de microchirurgie, monitorizarea neurofiziologică, alegerea abordării) și modul de aplicare a acestora;
 - l) Identificarea fluorescenței pentru rezecție folosind efectiv microscopul în sala de operație;
 - m) Beneficiile și riscurile rezecțiilor ghidate prin fluorescență folosind Gliolan.

Cerințele minime pentru un instructor calificat sunt:

- Atestat în neurochirurgie potrivit reglementărilor locale, naționale;
- Promovarea anterioară a unui curs de pregătire sau a unui curs echivalent pe durata unui studiu clinic de fază III;
- Experiență în chirurgia ghidată prin fluorescența indusă de Gliolan în cel puțin 20 de cazuri.

Cerințele minime pentru un centru de pregătire calificat sunt:

- Microscop modificat pentru rezecția ghidată prin fluorescență;
- Cazuistică suficientă (cel puțin 10 pacienți pe an) de gliome maligne (gradul III și IV OMS);
- Tehnici de monitorizare neurofiziologică pentru chirurgia ariilor cerebrale de importanță vitală.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gliolan 30 mg/ml pulbere pentru soluție orală
Clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține acid 5-aminolevulinic 1,17 g, corespunzător la clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl) 1,5 g .

1 ml din soluția reconstituită conține acid 5-aminolevulinic 23,4 mg, corespunzător la clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl) 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție orală

1 flacon

2 flacoane

10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală, după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

Perioada de valabilitate a substanței reconstituite: 24 de ore la 25 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Flacon de unică folosință – a se îndepărta orice conținut rămas după prima utilizare.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Etichetă flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gliolan 30 mg/ml pulbere pentru soluție orală
Clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține acid 5-aminolevulinic 1,17 g, corespunzător la clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl) 1,5 g .

1 ml din soluția reconstituită conține acid 5-aminolevulinic 23,4 mg, corespunzător la clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl) 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală, după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Flacon de unică folosință – a se îndepărta orice conținut rămas după prima utilizare.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac GmbH

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Gliolan 30 mg/ml pulbere pentru soluție orală Clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Gliolan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gliolan
3. Cum să luați Gliolan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gliolan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gliolan și pentru ce se utilizează

Gliolan se administrează pentru vizualizarea anumitor tumori cerebrale (denumite gliome maligne) pe durata intervenției chirurgicale de îndepărtare a tumorii.

Gliolan conține o substanță numită clorhidrat al acidului aminolevulinic (5-ALA). 5-ALA se acumulează preferențial în celulele tumorale, unde este transformat într-o altă substanță similară. Dacă tumora este apoi expusă la lumină albastră, această substanță emite o lumină roșu-violet care permite să se vadă mai bine care este țesutul normal și care este țesutul tumoral. Aceasta îl ajută pe chirurg să înlăture tumora mai bine, fără a afecta țesutul sănătos.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gliolan

Nu luați Gliolan

- dacă sunteți alergic la 5-ALA sau la porfirine
- în cazul unor forme cunoscute sau presupuse, acute sau cronice, de porfirie (adică tulburări moștenite sau dobândite ale unor enzime cu rol în sinteza al pigmentului roșu din sânge).
- în caz de sarcină cunoscută sau presupusă

Atenționări și precauții

Înainte să luați Gliolan, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Timp de 24 de ore după administrarea acestui medicament, **protejați-vă ochii și pielea de sursele de lumină puternică** (de exemplu lumina solară directă sau lumina de interior focalizată puternic).
- Dacă aveți o **boală de inimă** sau ați avut o boală de inimă în trecut, trebuie să spuneți acest lucru medicului dumneavoastră. În acest caz, acest medicament trebuie utilizat cu prudență, întrucât tensiunea dumneavoastră arterială poate să scadă.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu funcție hepatică sau renală deficitară. De aceea, acest medicament trebuie utilizat cu atenție la astfel de pacienți.

Pacienți în vârstă

Nu există indicații speciale de utilizare la pacienți în vârstă cu funcționare normală a organelor.

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Nu există experiență cu privire la utilizarea Gliolan la copii și adolescenți. Prin urmare, acest medicament nu este recomandat acestui grup de vârstă.

Gliolan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special medicamente care pot produce probleme ale pielii atunci când aceasta este expusă la lumină puternică (de exemplu unele tipuri de medicamente denumite antibiotice), dar și medicamente obținute fără prescripție medicală (de exemplu hipericin sau extract de sunătoare). S-a raportat un caz de arsuri solare severe care au durat 5 zile la un pacient, după ce a luat acest medicament și un extract de hipericin. Nu trebuie să luați nici un astfel de medicament timp de până la 2 săptămâni după ce ați folosit Gliolan. În decurs de 24 de ore după ce ați luat Gliolan, evitați orice alte medicamente care pot afecta ficatul.

Gliolan împreună cu alimente și băuturi

Acest medicament este în general utilizat o singură dată, și anume cu 2-4 ore înainte de anestezia pentru operarea anumitor tumori cerebrale denumite gliome. Nu trebuie să beți sau să mâncați cu cel puțin 6 ore înainte de începerea anesteziei.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se cunoaște dacă Gliolan are efecte dăunătoare asupra fătului. Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acest medicament ajunge în laptele uman. Mamele care alăptează nu trebuie să alăpteze timp de 24 de ore după tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament în sine nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Gliolan

Acest medicament este o pulbere pentru soluție care trebuie mai întâi amestecată cu apă potabilă. Acest lucru se realizează întotdeauna de către un farmacist sau o asistentă medicală, nu de către dumneavoastră. Doza obișnuită este de 20 mg de 5-ALA HCl pe kg greutate corporală. Farmacistul sau asistenta medicală vă calculează doza exactă de care aveți nevoie. Trebuie să beți soluția preparată cu 2-4 ore înainte de anestezie.

Dacă anestezia/intervenția chirurgicală se amână cu câteva ore, nu trebuie să se administreze doze suplimentare din acest medicament. Dacă intervenția chirurgicală se amână cu una sau mai multe zile, se poate lua o altă doză din acest medicament cu 2-4 ore înainte de anestezie.

Dacă luați mai mult Gliolan decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Gliolan decât trebuie, medicul dumneavoastră hotărăște ce alte măsuri sunt necesare pentru a evita orice probleme, incluzând protecția suficientă față de sursele puternice de lumină (de exemplu lumina solară directă).

Dacă uitați să luați Gliolan

Acest medicament se administrează o singură dată, în ziua intervenției chirurgicale, cu 2-4 ore înainte de începerea anesteziei. Dacă ați uitat să luați acest medicament în această perioadă, nu este indicat să îl luați chiar înainte de începerea anesteziei. În acest caz, anestezia și intervenția chirurgicală trebuie amânate pentru cel puțin 2 ore, dacă acest lucru este posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse includ mici modificări ale numărului de globule din sânge (globule roșii și albe, trombocite), tulburări neurologice (tulburări care afectează sistemul nervos, de exemplu hemipareză [paralizia parțială a unei părți a corpului]) și tromboembolism (cheaguri de sânge care pot astupa vasele de sânge). Alte reacții observate frecvent sunt: vărsături (vomă), greață (senzație de vomă) și creșterea ușoară a concentrațiilor în sânge ale anumitor enzime (transaminaze, γ -GT, amilază) sau ale bilirubinei (un pigment biliar produs în ficat prin descompunerea pigmentului roșu al sângelui).

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice neplăceri.

Reacțiile adverse se împart în următoarele două categorii:

- reacții adverse imediate, care apar după luarea Gliolan și înainte de anestezie
- reacții adverse combinate ale Gliolan, anesteziei și rezecției tumorii.

După ce ați luat Gliolan și înainte de începerea anesteziei, sunt posibile următoarele reacții adverse:

Reacții adverse mai puțin frecvente (care este posibil să afecteze până la 1 din 100 de persoane):

Greață (senzație de vomă), scăderea tensiunii arteriale, reacții cutanate (de exemplu. înroșire, cu aspect de arsură solară).

În asociere, anestezia și rezecția tumorii pot duce la alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (care este posibil să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

Modificări ușoare ale numărului de celule sanguine (globule roșii și albe, plachete), creșterea ușoară a concentrațiilor din sânge a unor enzime (transaminaze, γ -GT, amilaze) sau a bilirubinei (un pigment biliar produs în ficat prin scindarea pigmentului roșu din sânge). Aceste modificări ating valorile maxime la 7-14 zile de la operație. Aceste schimbări dispar complet în decurs de câteva săptămâni. De obicei, apariția acestor schimbări nu este însoțită de nici un fel de simptome.

Reacții adverse frecvente (care este posibil să afecteze până la 1 din 10 persoane):

Greață (senzație de vomă), vărsături (vomă), tulburări neurologice [tulburări care afectează sistemul nervos, cum ar fi hemipareză (paralizia parțială a unei părți a corpului), afazie (pierderea totală sau parțială a capacității de a folosi sau de a înțelege limbajul), convulsii (crize) și hemianopsie (pierderea pe jumătate a câmpului visual la unul sau la ambii ochi)] și tromboembolism (cheaguri de sânge care pot astupa vasele de sânge).

Reacții adverse mai puțin frecvente (care este posibil să afecteze până la 1 din 100 de persoane):

Scăderea tensiunii arteriale, edem cerebral (umflarea creierului).

Reacții adverse foarte rare (care este posibil să afecteze până la 1 din 10.000 de persoane) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Hipoestezie (scăderea simțului tactil) și diaree (scaune moi sau apoase).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gliolan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită este stabilă fizico-chimic timp de 24 de ore, la 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gliolan

Substanța activă este clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl). Un flacon conține acid 5-aminolevulinic (5-ALA) 1,17 g, corespunzător la 5-ALA HCl 1,5 g.

1 ml din soluția reconstituită conține 5-ALA 23,4 mg, corespunzător la 5-ALA HCl 30 mg.

Cum arată Gliolan și conținutul ambalajului

Acest medicament este o pulbere pentru soluție orală. Pulberea este albă până la aproape alb. Soluția reconstituită este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

Gliolan este furnizat într-un flacon de sticlă și prezentat în cutii cu 1, 2 și 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Tel.: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Fabricantul

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA

**CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI CE URMEAZĂ A FI IMPLEMENTATE DE CĂTRE
STATELE MEMBRE**

CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI CE URMEAZĂ A FI IMPLEMENTATE DE CĂTRE STATELE MEMBRE

Statele Membre trebuie să se asigure că toate condițiile și restricțiile cu privire la siguranța și eficacitatea utilizării medicamentului, descrise în continuare, sunt îndeplinite:

Gliolan trebuie utilizat numai de neurochirurghi care au frecventat un curs de pregătire în conformitate cu standardele detaliate mai jos:

Înainte de lansarea pe piață, statele membre, de comun acord cu deținătorul autorizației de punere pe piață, trebuie să asigure implementarea următoarelor :

- Un curs de pregătire pentru neurochirurghi, având drept scop reducerea la minimum a riscului și utilizarea eficace a medicamentului. Cursul de pregătire va avea loc în centre de instruire calificate și vor fi susținute de instructori calificați. Acest curs va cuprinde măsuri menite să reducă la minimum evenimentele adverse asociate cu chirurgia ghidată prin fluorescența indusă de Gliolan (în mod special evenimentele adverse grave de natură neurologică) printr-o instruire adecvată cu privire la:
 - a) Teoria și principiile de bază ale chirurgiei ghidate prin fluorescență indusă de Gliolan și ale rezecției gliomelor maligne, inclusiv metodele de identificare ale ariilor cerebrale de importanță vitală;
 - b) Instruire la fața locului privind utilizarea microscopului pentru fluorescență, incluzând pericolele și recunoașterea problemelor;
 - c) Diferențierea intensității fluorescenței, menținerea distanțelor de siguranță față de ariile cerebrale de importanță vitală.
 - d) Practicarea chirurgiei ghidate prin fluorescența indusă de Gliolan (inclusiv participarea în cel puțin un caz folosind chirurgia ghidată prin fluorescența indusă de Gliolan în sala de operație, cu instruire la fața locului privind folosirea microscopului sau video demonstrația unei rezecții ghidate prin fluorescență);
 - e) Concepția actuală cu privire la beneficiile și riscurile chirurgiei citoreductive în abordarea terapeutică a pacienților cu gliome maligne;
 - f) Baza teoretică a acumulării porfirinei în gliomele maligne;
 - g) Principiile tehnice ce stau la baza rezecțiilor ghidate prin fluorescență folosind Gliolan;
 - h) Identificarea candidaților potriviți pentru rezecții ghidate prin fluorescență folosind Gliolan;
 - i) Aplicarea de Gliolan în doză și regimul temporal corecte și înțelegerea importanței folosirii concomitente de corticosteroizi;
 - j) Identificarea pacienților cu risc de deficiențe neurologice utilizând rezecțiile ghidate prin fluorescență folosind Gliolan, cu accent deosebit pe afazii și alte deficiențe focale grave;
 - k) Tehnici de reducere a riscului intraoperator (tehnica de microchirurgie, monitorizarea neurofiziologică, alegerea abordării) și modul de aplicare a acestora;
 - l) Identificarea fluorescenței pentru rezecție folosind efectiv microscopul în sala de operație;
 - m) Beneficiile și riscurile rezecțiilor ghidate prin fluorescență folosind Gliolan.

Cerințele minime pentru un instructor calificat sunt:

- Atestat în neurochirurgie potrivit reglementărilor locale, naționale;
- Promovarea anterioară a unui curs de pregătire sau a unui curs echivalent pe durata unui studiu clinic de fază III;
- Experiență în chirurgia ghidată prin fluorescența indusă de Gliolan în cel puțin 20 de cazuri.

Cerințele minime pentru un centru de pregătire calificat sunt:

- Microscop modificat pentru rezecția ghidată prin fluorescență;
- Cazuistică suficientă (cel puțin 10 pacienți pe an) de gliome maligne (gradul III și IV OMS);

- Tehnici de monitorizare neurofiziologică pentru chirurgia ariilor cerebrale de importanță vitală.