

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gliolan 30 mg/ml prášok na perorálny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1,17 g kyseliny 5-aminolevulínovej (5-ALA), čo zodpovedá 1,5 g hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulínovej (5-ALA HCl).

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 23,4 mg 5-ALA, čo zodpovedá 30 mg 5-ALA HCl.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.

Prášok má formu bielej až sivobielej tehličky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gliolan je indikovaný u dospelých na vizualizáciu malígneho tkaniva pri chirurgickom výkone na malígnom glióme (WHO III a IV).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek musia používať iba skúsení neurochirurgovia dôkladne oboznámení s chirurgickými operáciami malígnych gliómov a s hĺbkovými vedomosťami z funkčnej anatómie mozgu, ktorí absolvovali školiaci kurz o chirurgických výkonoch vedených na základe fluorescencie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 20 mg 5-ALA HCl na jeden kilogram telesnej hmotnosti.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnilo sa žiadne klinické skúšanie na pacientoch s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Preto sa tento liek musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Starší pacienti

Pre použitie u starších pacientov s normálnou funkciou orgánov nie sú žiadne špeciálne pokyny.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Gliolan u detí vo veku 0 až 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Roztok sa musí podávať perorálne tri hodiny (v rozpätí od 2 do 4 hodín) pred zavedením anestézie. Používanie 5-ALA za podmienok odlišných od podmienok použitých pri klinických skúškach má za následok bližšie nešpecifikované riziká.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na porfyríny.
- Akútne alebo chronické druhy porfýrie.
- Gravidita (pozri časť 4.6 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fluorescencia mozgového tkaniva indukovaná 5-ALA neposkytuje žiadne informácie o neurologickej funkcii príslušného tkaniva. Preto je potrebné starostlivo zvážiť resekciu fluoreskujúceho tkaniva na základe neurologickej funkcie fluoreskujúceho tkaniva.

Osobitná opatrnosť je nevyhnutná u pacientov s tumorom v bezprostrednej blízkosti dôležitej neurologickej funkcie a s potvrdenými fokálnymi neurologickými deficitmi (napr. afáziou, poruchami videnia a parézou), ktoré sa po kortikosteroidovej terapii nezlepšujú. Zistilo sa, že resekcia na základe fluorescencie u týchto pacientov spôsobuje zvýšenie rizika kritických neurologických deficitov. Musí byť zachovaná bezpečná vzdialenosť najmenej 1 cm od elokventných oblastí mozgovej kôry a podkôrných štruktúr, nezávisle od stupňa fluorescencie.

U všetkých pacientov s tumorom v blízkosti dôležitej neurologickej funkcie je potrebné nasadiť predoperačné alebo intraoperačné opatrenia na lokalizovanie tejto funkcie vzhľadom na tumor, aby sa zachovávali bezpečné vzdialenosti.

Po podaní tohto lieku treba zabrániť po dobu 24 hodín expozícii očí a kože voči silným svetelným zdrojom (napr. osvetlenie miesta operačného výkonu, priame slnečné svetlo alebo jasné skoncentrované vnútorné osvetlenie).

Treba sa vystríhať podávaniu spolu s inými potenciálne fototoxickými látkami (napr. tetracyklíny, sulfónamidy, fluorochinolóny, hypericínové extrakty) (pozri tiež časť 5.3).

Po dobu 24 hodín po podaní je nutné vystríhať sa podávania iných potenciálne hepatotoxických liekov.

U pacientov už trpiacich srdcovocievnyim ochorením sa tento liek musí používať s opatrnosťou, pretože podľa údajov v literatúre bolo zaznamenané zníženie systolického a diastolického krvného tlaku, systolického a diastolického tlaku v pľúcnici a taktiež pulmonálneho cievneho odporu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti sa nesmú vystavovať pôsobeniu fotosenzibilizátora 2 týždne po podaní Gliolanu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne, alebo len obmedzené údaje o použití 5-ALA u gravidných žien. Niektoré limitované štúdie na zvieratách poukazujú na embryotoxickú aktivitu 5-ALA pri súčasnom pôsobení svetla (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu by Gliolan sa nemá používať počas gravidity.

Laktácia

Nie je známe, či sa 5-ALA alebo jej metabolit protoporfyrín IX (PPIX) vylučuje do ľudského mlieka. Exkrécia 5-ALA alebo PPIX do mlieka nebola študovaná na zvieratách. Po podaní tohto lieku musia dojčiacie matky prerušiť dojčenie na 24 hodín.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve 5-ALA na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa, samotná liečba má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nepriaznivé reakcie pozorované po použití tohto lieku pri resekcii gliómu na základe fluorescencie sa delia na nasledujúce dve kategórie:

- okamžité reakcie, ku ktorým dochádza po perorálnom podaní lieku pred zavedením anestézie (= vedľajšie účinky špecifické pre liečivo)
- kombinované účinky 5-ALA, anestézie a resekcii tumoru (= vedľajšie účinky špecifické pre celú procedúru).

Najzávažnejšie vedľajšie účinky zahŕňujú anémiu, trombocytopéniu, leukocytózu, neurologické poruchy a tromboembóliu. Ďalšie často pozorované vedľajšie účinky sú: vracanie, nauzea a zvýšenie krvných hladín bilirubínu, alanín-aminotransferázy, aspartát-aminotransferázy, gamma-glutamyltransferázy a amylázy.

Zatapultovaný súhrn nežiaducich účinkov

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Vedľajšie účinky špecifické pre liečivo:

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Menej časté:</u> hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Menej časté:</u> nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Menej časté:</u> fotosenzitívna reakcia, fotodermatóza

Vedľajšie účinky špecifické pre celú procedúru

Rozsah a frekvencia neurologických vedľajších účinkov súvisiacich s celou procedúrou závisí od lokalizácie mozgového tumoru a stupňa resekcii tumorového tkaniva nachádzajúceho sa v dôležitých (takzvaných elokventných) oblastiach mozgu (pozri časť 4.4).

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté:</u> anémia, trombocytopénia, leukocytóza
Poruchy nervového systému	<u>Časté:</u> neurologické poruchy (napr. hemiparéza, afázia, kŕče, hemianopsia) <u>Menej časté:</u> edém mozgu <u>Veľmi zriedkavé:</u> hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Menej časté:</u> hypotenzia
Poruchy ciev	<u>Časté:</u> tromboembolizmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté:</u> vracanie, nauzea <u>Veľmi zriedkavé:</u> hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Veľmi časté:</u> zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie hladiny alanín-

	amíntransferázy, zvýšenie hladiny aspartát- amíntransferázy, zvýšenie hladiny gama- glutamyltransferázy, zvýšenie hladiny amylázy v krvi,
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Pri jednoramennom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 21 zdravých dobrovoľníkov-mužov, sa podarilo priamym pôsobením dlhovlnového ultrafialového žiarenia vyprovokovať do 24 hodín po perorálnom podaní 20 mg/kg telesnej hmotnosti 5-ALA HCl kožný erytém. Nežiaduci účinok lieku, ako slabá nauzea, bol zaznamenaný u 1 z 21 dobrovoľníkov.

V ďalšom klinickom skúšaní uskutočnenom na jedinom pracovisku klinického skúšania dostalo 21 pacientov s malígnym gliómom dávku 0,2, 2 alebo 20 mg 5-ALA HCl na kg telesnej hmotnosti., po ktorej nasledovala fluorescenciou riadená resekcia tumoru. Jedinou nepriaznivou reakciou zaznamenanou pri tomto klinickom skúšaní bol jeden prípad slabého úpalu, ktorý sa vyskytol u pacienta liečeného najvyššou dávkou.

Pri jednoramennom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 36 pacientov s malígnym gliómom, boli nežiaduce účinky súvisiace s liekom hlásené u 4 pacientov (slabá hnačka u jedného pacienta, mierna hypestézia u ďalšieho pacienta, mierna triaška u ďalšieho pacienta a arteriálna hypotenzia 30 minút po podaní 5-ALA u ďalšieho pacienta). Všetci pacienti dostávali liek v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti a podrobili sa fluorescenciou riadenej resekcii. Doba následného pozorovania bola 28 dní.

V porovnávacom nezaslepenom klinickom skúšaní fázy III (MC-ALS.3/GLI) dostalo 201 pacientov s malígnymi gliómami 5-ALA HCl v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti a 176 týchto pacientov sa podrobilo fluorescenciou riadenej resekcii s následnou rádioterapiou. 173 pacientov sa podrobilo štandardnej resekcii bez podania lieku a následnej rádioterapie. Následné sledovanie trvalo najmenej 180 dní po podaní. Boli zaznamenané najmenej 2 nepriaznivé reakcie z 201 (1,0 %) prípadov, ktoré súviseli s procedúrou: slabé vracanie 48 hodín po chirurgickom výkone a slabá fotosenzitivita 48 hodín po chirurgickom výkone v rámci klinického skúšania. Jeden pacient dostal omylom nadmernú dávku lieku (3 000 mg namiesto 1 580 mg). Respiratórna nedostatočnosť zaznamenaná u tohto pacienta bola riešená úpravou ventilácie a v plnom rozsahu sa odstránila. U pacientov liečených 5-ALA bolo zaznamenané výraznejšie prechodné zvýšenie pečenevých enzýmov bez klinických symptómov. Najvyššie hodnoty sa vyskytli medzi 7. a 14. dňom po podaní. Boli zaznamenané zvýšené hladiny amylázy, celkového bilirubínu a leukocytov, avšak znížené hladiny trombocytov a erytrocytov, pričom rozdiely medzi terapeutickými skupinami neboli štatisticky významné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V priebehu klinickej skúšky bola pacientovi vo veku 63 rokov s potvrdeným srdcovocievny ochorením omylom podaná nadmerná dávka 5-ALA HCl (3 000 mg namiesto 1 580 mg). Počas chirurgického výkonu u pacienta došlo k respiračnej nedostatočnosti, ktorá bola riešená úpravou ventilácie. Po chirurgickom výkone sa u pacienta objavil erytém na tvári. Bolo zistené, že pacient bol vystavený väčšiemu účinku svetla, ako bolo pri klinickom skúšaní dovolené. Respiračná nedostatočnosť i erytém úplne vymizli.

V prípade predávkovania sa musia podľa potreby nasadiť podporné opatrenia vrátane dostatočnej ochrany pred silnými zdrojmi svetla (napr. pred priamym slnečným svetlom).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické činidlá, senzibilizátory používané na fotodynamickú liečbu, ATC kód: L01XD04

Mechanizmus účinku

5-ALA je prírodný biochemický prekursor hému, ktorý sa sériou enzymatických reakcií metabolizuje na fluorescentné porfyríny, predovšetkým PPIX. Syntéza 5-ALA je regulovaná vnútrobunkovým priestorom voľného hému cez mechanizmus negatívnej spätnej väzby. Podanie nadbytočného množstva exogénnej 5-ALA zabraňuje regulácii negatívnej spätnej väzby a v cieľovom tkanive dochádza k hromadeniu PPIX. Fluorescenciu PPIX (fotodynamický účinok) možno za prítomnosti viditeľného svetla využiť u niektorých cieľových tkanív na fotodynamickú diagnostiku.

Farmakodynamické účinky

Systémové podávanie 5-ALA má za následok preťaženie bunecného metabolizmu porfyrínu a hromadenie PPIX v rôznych epitelových a nádorových tkanivách. Bolo tiež preukázané, že tkanivo malígneho gliómu (WHO III a IV, napr. glioblastoma multiforme, gliosarcoma alebo anaplastický astrocytóm) v odpovedi na podanie 5-ALA syntetizuje a hromadí porfyríny. Koncentrácia PPIX je významne nižšia v bielej mozgovej hmote ako v kôre a v tumore. Ovplyvnené môže byť aj tkanivo obklopujúce tumor a normálne mozgové tkanivo. Tvorba 5-ALA vyvolaná PPIX je však významne vyššia v malígnom tkanive ako v normálnom mozgovom tkanive.

Naopak, v tumoroch nízkeho stupňa (WHO I a II, napr. meduloblastóm, oligodendroglióm) nebolo možné po aplikácii liečiva spozorovať žiadnu fluorescenciu. Mozgové metastázy vykazovali nestálu alebo žiadnu fluorescenciu.

Fenomén hromadenia PPIX v malígnych gliómoch WHO III a IV môže byť vysvetlený zvýšeným vychytávaním 5 ALA tkanivom tumoru alebo zmenou charakteristík expresie alebo aktivity enzýmov (napr. ferochelatázy), ktoré sa podieľajú na biosyntéze hemoglobínu v bunkách tumoru. Medzi vysvetlenia zvýšeného vychytávania 5-ALA patrí aj narušenie bariéry krv-mozog, zvýšená neovaskularizácia a nadmerná expresia membránových prenášačov v tkanive gliómu.

Po excitácii modrým svetlom ($\lambda = 400\text{--}410\text{ nm}$) PPIX silno fluoreskuje (s vrcholom pri $\lambda = 635\text{ nm}$) a po primeraných úpravách môže byť vizualizovaný v štandardnom neurochirurgickom mikroskope.

Fluorescenčnú emisiu možno klasifikovať ako intenzívnu (solídnu) červenú fluorescenciu (zodpovedá živému tkanivu solídneho tumoru) a neostrú ružovú fluorescenciu (zodpovedá infiltrujúcim bunkám tumoru), zatiaľ čo normálne mozgové tkanivo, v ktorom nie sú zvýšené úrovne PPIX, fialovo-modré svetlo odráža a javí sa ako modré.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinickom skúšaní fázy I/II za účasti 21 pacientov bola detegovaná závislosť dávky a účinku medzi úrovňami dávky a rozsahom a kvalitou fluorescence v jadre tumoru: vyššie dávky 5-ALA zlepšovali kvalitu fluorescence a rozsah fluorescence jadra tumoru s monotónnym, neklesajúcim priebehom v porovnaní s demarkáciou jadra tumoru pri štandardnom bielom osvetlení. Zistilo sa, že najvyššia dávka (20 mg/kg telesnej hmotnosti) je najúčinnějšía.

Bola zistená pozitívne prediktívna hodnota fluorescence tkaniva rovná 84,8 % (90 % CI: 70,7 %-93,8 %). Táto hodnota bola definovaná ako percentuálny podiel pacientov s pozitívnou identifikáciou tumorových buniek vo všetkých biopsiách odobraných z oblasti slabej a silnej fluorescence. Pozitívne prediktívna hodnota silnej fluorescence bola vyššia (100,0 %; 90 % CI: 91,1 %-100,0 %) oproti slabej fluorescencii (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Výsledky boli založené na klinickom skúšaní fázy II, zahrňujúcom 33 pacientov, ktorí dostali 5-ALA HCl v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti.

Výsledná fluorescence bola použitá ako intraoperačný markér tkaniva malígneho gliómu s cieľom zlepšenia chirurgickej resekcie týchto tumorov.

V klinickom skúšaní fázy III bolo 349 pacientov s podozrením na malígnu glióm podliehajúci úplnej resekcii tumoru so zvýrazneným kontrastom randomizovaným na resekciu podľa fluorescence po podaní 20 mg 5-ALA HCl/kg telesnej hmotnosti alebo na konvenčnú resekciu pod bielym svetlom. Resekcia tumoru so zvýrazneným kontrastom bola uskutočnená u 64 % pacientov v experimentálnej skupine v porovnaní s 38 % v kontrolnej skupine ($p < 0,0001$).

Pri vyšetrení, ktoré sa konalo o šesť mesiacov po resekcii tumoru, 20,5 % pacientov, ktorí užili 5-ALA a 11 % pacientov, ktorí sa podrobili štandardnému chirurgickému zákroku, žilo pri vyšetrení po šiestich mesiacoch bez progresie. Pri použití testu chí-kvadrát bol rozdiel štatisticky významný ($p = 0,015$).

V tomto skúšaní nebolo zistené významné zvýšenie prežitia, avšak skúšanie nebolo zamerané na zisťovanie tohto rozdielu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné charakteristiky

Tento liek vykazuje dobrú rozpustnosť vo vodných roztokoch. 5-ALA samotný nie je po požití fluorescentný, avšak vychytáva sa tkanivom tumoru (pozri časť 5.1) a vnútrobunkovo sa metabolizuje na fluorescentné porfyríny, hlavne PPIX.

Absorpcia

5-ALA ako roztok určený na požitie sa rýchlo a úplne absorbuje a vrcholové úrovne 5-ALA v plazme sa dosahujú o 0,5-2 hodiny po perorálnom podaní v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny sa vracajú na východiskové hodnoty 24 hodín po perorálnom podaní v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti. Vplyv jedla sa neskúmal, pretože tento liek sa vo všeobecnosti podáva na prázdny žalúdok pred zavedením anestézie.

Distribúcia a biotransformácia

5-ALA sa vychytáva prednostne v pečeni, obličke, endoteli a v pokožke, a taktiež v malígnych gliómoch (WHO III a IV) a metabolizuje na fluorescentný PPIX. Maximálna úroveň 5-ALA HCl v plazme sa dosahuje štyri hodiny po perorálnom podaní v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti. Hladiny PPIX v plazme rýchlo klesajú v priebehu nasledujúcich 20 hodín a 48 hodín po podaní už nie sú vôbec detegovateľné. Pri odporúčanej perorálnej dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti je pomer fluorescence tumoru k normálnemu mozgovému tkanivu spravidla vysoký a zabezpečuje najmenej 9 hodín jasný kontrast na vizuálne zvýraznenie tkaniva tumoru pod fialovo-modrým svetlom.

Okrem tkaniva tumoru bola zaznamenaná aj slabá fluorescence plexus choroideus. 5-ALA je tiež vychytávaný a metabolizovaný na PPIX v ďalších tkanivách, napr. v pečeni, obličkách alebo pokožke (pozri časť 4.4). Viazanie 5-ALA na plazmové proteíny je neznáme.

Eliminácia

5-ALA sa vylučuje rýchlo s konečným polčasom 1-3 hodiny. Približne 30 % perorálne podanej dávky 20 mg/kg telesnej hmotnosti sa vylučuje v nezmenenej forme cez moč do 12 hodín.

Linearita/nelinearita

Medzi hodnotami AUC_{0-inf} 5-ALA a rôznymi perorálne podanými dávkami tohto lieku je proporcionálna závislosť od podanej dávky.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika 5-ALA u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola skúmaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli uskutočnené štandardné experimenty na farmakologickú bezpečnosť na myšiach, potkanoch a psoch s ochranou pred svetlom. Podávanie 5-ALA nemá vplyv na funkciu zažívacieho ústrojenstva ani centrálnej nervovej sústavy. Nemožno vylúčiť malé zvýšenie salurézy.

Jedno podanie vysokých dávok 5-ALA myšiam alebo potkanom vedie k nešpecifickým nálezom intolerancie bez makroskopických abnormalít alebo príznakov následnej toxicity. Uskutočnené štúdie toxicity s opakovanými dávkami na potkanoch a psoch preukázali nepriaznivé reakcie závislé od dávky, ovplyvňujúce zmeny v histológii žlčovodu (nereverzibilné v priebehu 14-dňového obdobia zotavenia), prechodné zvýšenie transamináz, LDH, celkového bilirubínu, celkového cholesterolu, kreatinínu, močoviny a vracanie (iba u psov). Pri vyšších dávkach dochádzalo k príznakom systémovej toxicity (srdcovocievne a respiračné parametre) u anestézovaného psa: pri 45 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne bolo zaznamenané malé zníženie periférneho arteriálneho krvného tlaku a systolického ľavého ventrikulárneho tlaku. Päť minút po podaní boli znova dosiahnuté východiskové hodnoty. Predpokladá sa, že srdcovocievne účinky súvisia s intravenóznou cestou podania.

Fototoxicita pozorovaná po terapii 5-ALA *in vitro* a *in vivo* zrejme úzko súvisí s dávkovo a časovo závislou indukciou syntézy PPIX v ožarovaných bunkách alebo tkanivách. Pozoruje sa aj deštrukcia mazových buniek, lokálna epidermálna nekróza s prechodným akútnym zápalom a difúzne reaktívne zmeny v keratinocytoch a taktiež prechodný sekundárny edém a zápal dermy. Pokožka vystavená svetlu sa úplne zotavila, okrem trvalého zníženia počtu vlasových folikulov. Z tohto dôvodu sa počas 24 hodín po podaní tohto lieku odporúčajú všeobecné opatrenia na ochranu očí a pokožky pred svetlom najmenej.

Hoci sa kľúčové štúdie reprodukčného a vývojového správania 5-ALA neuskutočnili, možno prijať záver, že 5-ALA indukoval syntézu porfyrínu, ktorá u embryí myší, potkanov a kurčiat môže viesť k embryotoxickéj aktivite iba pod podmienkou priameho súčasného pôsobenia svetla. Tento liek sa nemá z tohto dôvodu podávať gravidným ženám. Terapia potkanov nadmernými jednorazovými dávkami 5-ALA reverzibilne zhoršovala fertilitu samcov počas dvoch týždňov po podaní dávky.

Väčšina štúdií genotoxicity uskutočnených v tme neodhalila žiadny genotoxický potenciál 5-ALA. Táto látka potenciálne indukuje fotogenotoxicitu po následnom ožarovaní alebo po pôsobení svetla, ktorá očividne súvisí s indukciou syntézy porfyrínu.

Neboli uskutočnené dlhodobé štúdie karcinogenity *in vivo*. S ohľadom na terapeutickú indikáciu by však jednorazová perorálna terapia s 5-ALA nemala byť spojená so žiadnym závažným potenciálnym rizikom karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok je fyzikálne a chemicky stabilný 24 hodín pri 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná injekčná liekovka zo skla typu II s gumovou zátkou obsahujúca 1,5 g prášku na rekonštitúciu v 50 ml pitnej vody.

Veľkosti balení: 1, 2 a 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Perorálny roztok sa pripravuje rozpustením celého obsahu prášku z jednej injekčnej liekovky v 50 ml pitnej vody. Rekonštituovaný roztok je číra a bezfarebná až mierne žltkastá tekutina.

Giolan je určený len na jedno použitie a akýkoľvek obsah zostávajúci po prvom použití sa musí zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

Tel: +49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/413/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. september 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. september 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Aktualizovaný RMP sa predkladá do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Glolan majú používať iba neurochirurgovia, ktorí absolvovali školiaci kurz zodpovedajúci požiadavkám, ktorých detaily sa uvádzajú dolu:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii po dohode s kompetentnými orgánmi v členských štátoch pred uvedením na trh implementuje:

- Školiaci kurz pre neurochirurgov zameraný na minimalizáciu rizika a podporu bezpečného a účinného používania tohto lieku. Školiaci kurz sa uskutoční v kvalifikovaných školiacich strediskách a bude vedený kvalifikovanými školiteľmi. Súčasťou tohto kurzu budú opatrenia zamerané na minimalizovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s chirurgickým výkonom na základe fluorescencie malígneho tkaniva vyvolanej použitím Gliolanu (predovšetkým neurologicky závažných nežiaducich účinkov) pomocou adekvátneho vzdelávania v týchto oblastiach:
 - a. teória a základné zásady chirurgických výkonov a resekcie malígneho gliómu riadiacej sa fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu vrátane metód identifikácie elokventných oblastí;
 - b. návod na používanie fluorescenčného mikroskopu pri operácii vrátane možných nástrah a rozpoznávania problémov;
 - c. diferenciacia intenzity fluorescencie, dodržiavanie bezpečných vzdialeností od elokventných oblastí atď.
 - d. praktický chirurgický výkon riadený fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu (vrátane účasti na najmenej jednom prípade použitím chirurgického výkonu riadeného fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu na operačnej sále s návodom na používanie mikroskopu alebo demonštrácia videozáznamu z resekcie riadenej fluorescenciou);
 - e. súčasné poznatky o výhodách a rizikách cytoreduktívnej chirurgickej operácie pri liečbe pacientov s malígnymi gliómami;
 - f. teoretické základy ukladania porfyrínu v malígnych gliómoch;
 - g. technické zásady resekcií riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu;
 - h. ako identifikovať vhodných kandidátov na resekcie riadené fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu;
 - i. aplikácia Gliolanu v správnom dávkovacom a časovom režime a chápanie významu súčasného podávania kortikosteroidov;
 - j. identifikácia pacientov s rizikom neurologických deficitov pri resekciách riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu s osobitným dôrazom na afázie a iné kritické fokálne neurologické deficity;
 - k. techniky znižovania intraoperačného rizika (mikrochirurgická technika, neurofyziologické monitorovanie, výber prístupu) a spôsoby ich implementácie;
 - l. identifikácia fluorescencie pre resekciu použitím operačného mikroskopu v príručnom nastavení na operačnej sále;
 - m. výhody a riziká resekcií riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu.

Minimálne požiadavky, ktoré musí spĺňať kvalifikovaný školiteľ:

- oficiálna atestácia v odbore neurochirurgia podľa miestnych a národných požiadaviek;
- úspešné absolvovanie školiaceho kurzu alebo ekvivalentného kurzu počas klinického skúšania fázy III;
- skúsenosti s najmenej 20 prípadmi chirurgických výkonov riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu.

Minimálne požiadavky na kvalifikované školiace stredisko:

- mikroskop upravený pre potreby resekcie riadenej fluorescenciou;
- dostatočný počet prípadov (najmenej 10 pacientov za rok) malígnych gliómov (WHO III a IV);
- neurofyziologické monitorovacie techniky pre chirurgické výkony v elokventných oblastiach mozgu.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Gliolan 30 mg/ml prášok na perorálny roztok
Hydrochlorid kyseliny 5-aminolevulinovej

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1,17 g kyseliny 5-aminolevulinovej, čo zodpovedá 1,5 g hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulinovej (5-ALA HCl).

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 23,4 mg kyseliny 5-aminolevulinovej, čo zodpovedá 30 mg hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulinovej (5-ALA HCl).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálny roztok

1 injekčná liekovka
2 injekčné liekovky
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie po rekonštitúcii.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Čas použiteľnosti rekonštituovaného roztoku: 24 hodín pri 25 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Injekčná liekovka určená na jedno použitie – akýkoľvek obsah zostávajúci po prvom použití zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Etiketa na injekčnej liekovke

1. NÁZOV LIEKU

Gliolan 30 mg/ml prášok na perorálny roztok
Hydrochlorid kyseliny 5-aminolevulínovej

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1,17 g kyseliny 5-aminolevulínovej, čo zodpovedá 1,5 g hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulínovej (5-ALA HCl).

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 23,4 mg kyseliny 5-aminolevulínovej, čo zodpovedá 30 mg hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulínovej (5-ALA HCl).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálny roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie po rekonštitúcii.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Injekčná liekovka určená na jedno použitie – akýkoľvek obsah zostávajúci po prvom použití zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

medac GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Gliolan 30 mg/ml prášok na perorálny roztok

Hydrochlorid kyseliny 5-aminolevulínovej

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Gliolan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gliolan
3. Ako užívať Gliolan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gliolan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Gliolan a na čo sa používa

Gliolan sa používa na vizualizáciu určitých mozgových nádorov (nazývaných malígne gliómy) pri chirurgickom odstránení nádoru.

Gliolan obsahuje látku nazývanú hydrochlorid kyseliny aminolevulínovej (5-ALA). 5-ALA sa prednostne hromadí v nádorových bunkách a transformuje sa v nich na inú podobnú látku. Ak je nádor následne vystavený modrému svetlu, táto nová látka vyžaruje červeno-fialové svetlo, ktoré pomáha lepšie vidieť, čo je normálne tkanivo a čo je tkanivo nádoru. Chirurgovi to pomôže pri odstránení nádoru, pričom šetrí zdravé tkanivo.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gliolan

Neužívajte Gliolan

- ak ste alergický na 5-ALA alebo na porfyríny,
- v prípade potvrdeného ochorenia alebo podozrenia na akútne alebo chronické druhy porfýrie (t. j. dedičnej alebo získanej poruchy určitých enzýmov v dráhe syntézy červeného krvného farbiva),
- v prípade potvrdeného alebo predpokladaného tehotenstva.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Gliolan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Po podaní tohto lieku 24 hodín **chráňte svoje oči a pokožku pred pôsobením silných svetelných zdrojov** (napríklad priame slnečné svetlo alebo jasné zacielené vnútorné osvetlenie).
- Ak trpíte **ochorením srdca** alebo ak ste ochorením srdca trpeli v minulosti, musíte to povedať svojmu lekárovi. V tomto prípade sa tento liek musí používať s opatrnosťou, pretože sa môže znížiť váš krvný tlak.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnilo sa žiadne klinické skúšania na pacientoch so zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene. Preto sa tento liek musí používať u týchto pacientov so zvýšenou opatrnosťou.

Starší pacienti

Pre použitie lieku u starších pacientov s normálnou funkciou orgánov nie sú žiadne špeciálne pokyny.

Deti a dospievajúci (< 18 rokov)

S použitím Gliolanu u detí a dospievajúcich nie sú žiadne skúsenosti. Preto sa neodporúča používať tento liek v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Gliolan

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, predovšetkým lieky, ktoré môžu spôsobiť kožné problémy, keď kožu vystavíte silnému svetlu (napríklad niektoré druhy liekov nazývané antibiotiká), vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (napríklad hypericínový alebo ľubovníkový extrakt), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Jeden prípad závažného snečného úpalu v trvaní 5 dní bol zaznamenaný u pacienta, ktorý použil tento liek a hypericínový extrakt. Žiadne takéto lieky neužívajte až 2 týždne po užití Gliolanu.

Do 24 hodín po užití Gliolanu sa vyhýbajte užívaniu akýchkoľvek iných liekov, ktoré môžu poškodiť pečeň.

Gliolan a jedlo a nápoje

Tento liek sa vo všeobecnosti používa iba raz, a to 2-4 hodiny pred anestéziou pri chirurgickom výkone na určitých mozgových nádoroch nazývaných gliómy. Najmenej 6 hodín pred anestéziou nesmiete piť ani jesť.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Nie je známe, či Gliolan poškodzuje nenarodené dieťa. Neužívajte tento liek, ak ste tehotná.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tento liek dostáva do materského mlieka. Dojčiace matky nesmú dojčiť 24 hodín po terapii týmto liekom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Samotný tento liek nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Gliolan

Tento liek je prášok, ktorý sa pred užitím musí najprv zmiešať s pitnou vodou. Vždy to robí lekárnik alebo ošetrovatelka, nie vy sám. Bežná dávka je 20 mg 5-ALA HCl na kilogram telesnej hmotnosti. Lekárnik alebo ošetrovatelka vypočíta presnú dávku, ktorú potrebujete. Pripravený roztok musíte vypiť 2-4 hodiny pred zavedením anestézie.

Ak sa anestézia/chirurgický zákrok oneskorí o niekoľko hodín, ďalšie dávky tohto lieku sa nesmú podávať. Ak sa chirurgický zákrok odloží o jeden alebo viac dní, ďalšiu dávku tohto lieku možno užiť 2-4 hodiny pred anestéziou.

Ak užijete viac Gliolanu, ako máte

Ak ste užili viac Gliolanu, ako ste mali, o prípadných opatreniach potrebných na vylúčenie akýchkoľvek problémov, vrátane dostatočnej ochrany pred svetlom (napríklad priamym snečným svetlom), rozhodne váš lekár.

Ak zabudnete užiť Gliolan

Tento liek sa podáva iba raz v deň chirurgického zákroku, 2-4 hodiny pred začiatkom anestézie. Ak ste zabudli užiť tento liek v uvedenom časovom období, neodporúča sa užiť ho bezprostredne pred začiatkom anestézie. V tomto prípade sa anestézia a chirurgický zákrok musia odložiť najmenej o 2 hodiny, ak je to možné.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky zahŕňajú mierne zmeny počtu krviniek (červených a bielych krviniek, krvných doštičiek), neurologické poruchy (poruchy, ktoré ovplyvňujú nervový systém, ako napríklad hemiparéza (čiastočné ochrnutie jednej časti tela)) a tromboembóliu (krvné zrazeniny, ktoré môžu upchať krvné cievy). Ďalšie často pozorované vedľajšie účinky sú: vracanie (dávenie), nauzea (nevoľnosť) a malé zvýšenie hladín niektorých enzýmov (transaminázy, γ -GT, amyláza) alebo bilirubínu (žlčový pigment tvorený v pečeni rozkladom červeného krvného pigmentu) v krvi.

Ak máte nejaké ťažkosti, okamžite to povedzte vášmu lekárovi.

Vedľajšie účinky sú rozdelené do nasledujúcich dvoch kategórií:

- okamžité vedľajšie účinky po užití Gliolanu a pred anestéziou,
- vedľajšie účinky spôsobené kombináciou Gliolanu, anestézie a resekcie tumoru.

Po užití Gliolanu a pred začiatkom anestézie sa môžu vyskytovať nasledujúce vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

Nauzea (nevoľnosť), zníženie krvného tlaku, kožné reakcie (napríklad exantém, ktorý vyzerá ako úpal).

Môžu sa vyskytovať aj ďalšie vedľajšie účinky spôsobené v kombinácii s anestéziou a resekciou tumoru):

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

Mierne zmeny krvného obrazu (červené a biele krvinky, krvné doštičky) a malé zvýšenie hladín niektorých enzýmov (transaminázy, γ -GT, amyláza) alebo bilirubínu (žlčový pigment vznikajúci v pečeni rozkladom červeného krvného pigmentu) v krvi. Tieto zmeny kulminujú 7 až 14 dní po chirurgickom výkone. Zmeny úplne ustúpia v priebehu niekoľkých týždňov. Tieto zmeny sa spravidla neprejavujú žiadnymi príznakmi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

Nauzea (nevoľnosť), vracanie (nevoľnosť), poruchy nervového systému (poruchy, ktoré môžu postihovať nervový systém, ako hemiparéza (čiastočná paralýza jednej strany tela), afázia (úplná alebo čiastočná strata schopnosti spontánne rozprávať alebo rozumieť reči), kŕče (záchvaty) a hemianopsia (výpad polovice zorného poľa jedného oka alebo oboch očí) a tromboembólia (krvné zrazeniny, ktoré môžu upchať krvné cievy).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

Zníženie krvného tlaku, edém mozgu (opuch mozgu).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb) alebo s neznámou frekvenciou (ktorú nie je možné stanoviť z dostupných údajov):

Hypestézia (zníženie vnímavosti dotykov) a hnačka (riedka alebo vodnatá stolica).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Gliolan

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok je fyzikálno-chemicky stabilný 24 hodín pri teplote 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Gliolan obsahuje

Liečivo je hydrochlorid kyseliny 5-aminolevulínovej (5-ALA HCl). Jedna injekčná liekovka obsahuje 1,17 g kyseliny 5-aminolevulínovej (5-ALA), čo zodpovedá 1,5 g 5-ALA HCl. Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 23,4 mg 5-ALA, čo zodpovedá 30 mg 5-ALA HCl.

Ako vyzerá Gliolan a obsah balenia

Tento liek je prášok na perorálny roztok. Prášok má formu bielej až sivobielej tehličky.

Rekonštituovaný roztok je číra a bezfarebná až mierne žltkastá tekutina.

Gliolan sa dodáva v sklenených liekovkách v baleniach po 1, 2 a 10 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

Tel. +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Výrobca

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA

**PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽITIE LIEKU, KTORÉ MAJÚ BYŤ ZAISTENÉ ČLENSKÝMI KRAJINAMI**

PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU, KTORÉ MAJÚ BYŤ ZAISTENÉ ČLENSKÝMI KRAJINAMI

Gliolan majú používať iba neurochirurgovia, ktorí absolvovali školiaci kurz zodpovedajúci požiadavkám, ktorých detaily sa uvádzajú dolu:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii po dohode s kompetentnými orgánmi v členských štátoch pred uvedením na trh implementuje:

- Školiaci kurz pre neurochirurgov zameraný na minimalizáciu rizika a podporu bezpečného a účinného používania tohto lieku. Školiaci kurz sa uskutoční v kvalifikovaných školiacich strediskách a bude vedený kvalifikovanými školiteľmi. Súčasťou tohto kurzu budú opatrenia zamerané na minimalizovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s chirurgickým výkonom na základe fluorescencie malígneho tkaniva vyvolanej použitím Gliolanu (predovšetkým neurologicky závažných nežiaducich účinkov) pomocou adekvátneho vzdelávania v týchto oblastiach:
 - a. teória a základné zásady chirurgických výkonov a resekcie malígneho gliómu riadiacej sa fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu vrátane metód identifikácie elokventných oblastí;
 - b. návod na používanie fluorescenčného mikroskopu pri operácii vrátane možných nástrah a rozpoznávania problémov;
 - c. diferenciácia intenzity fluorescencie, dodržiavanie bezpečných vzdialeností od elokventných oblastí atď.
 - d. praktický chirurgický výkon riadený fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu (vrátane účasti na najmenej jednom prípade použitím chirurgického výkonu riadeného fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu na operačnej sále s návodom na používanie mikroskopu alebo demonštrácia videozáznamu z resekcie riadenej fluorescenciou);
 - e. súčasné poznatky o výhodách a rizikách cytoreduktívnej chirurgickej operácie pri liečbe pacientov s malígnymi gliómami;
 - f. teoretické základy ukladania porfyrínu v malígnych gliómoch;
 - g. technické zásady resekcií riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu;
 - h. ako identifikovať vhodných kandidátov na resekcie riadené fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu;
 - i. aplikácia Gliolanu v správnom dávkovacom a časovom režime a chápanie významu súčasného podávania kortikosteroidov;
 - j. identifikácia pacientov s rizikom neurologických deficitov pri resekciách riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu s osobitným dôrazom na afázie a iné kritické fokálne neurologické deficity;
 - k. techniky znižovania intraoperačného rizika (mikrochirurgická technika, neurofyziologické monitorovanie, výber prístupu) a spôsoby ich implementácie;
 - l. identifikácia fluorescencie pre resekciu použitím operačného mikroskopu v príručnom nastavení na operačnej sále;
 - m. výhody a riziká resekcií riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu.

Minimálne požiadavky, ktoré musí spĺňať kvalifikovaný školiteľ:

- oficiálna atestácia v odbore neurochirurgia podľa miestnych a národných požiadaviek;
- úspešné absolvovanie školiaceho kurzu alebo ekvivalentného kurzu počas klinického skúšania fázy III;
- skúsenosti s najmenej 20 prípadmi chirurgických výkonov riadených fluorescenciou vyvolanou použitím Gliolanu.

Minimálne požiadavky na kvalifikované školiace stredisko:

- mikroskop upravený pre potreby resekcie riadenej fluorescenciou;
- dostatočný počet prípadov (najmenej 10 pacientov za rok) malígnych gliómov (WHO III a IV);

- neurofyziologické monitorovacie techniky pre chirurgické výkony v elokventných oblastiach mozgu.