

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Gliolan 30 mg/ml prašek za peroralno raztopino

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1,17 g 5-aminolevulinske kisline (5-ALA), kar ustreza 1,5 g klorida 5-aminolevulinske kisline (5-ALA HCl).

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 23,4 mg 5-ALA, kar ustreza 30 mg klorida 5-ALA HCl.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno raztopino.

Prašek je v obliki bele do umazano bele pogače.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gliolan je indicirano za vizualizacijo malignega tkiva pri odraslih bolnikih med kirurškim posegom zaradi malignega glioma (III. in IV. stopnje po SZO).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo smejo uporabljati samo nevrokirurgi z izkušnjami pri operacijah malignih gliomov in s poglobljenim znanjem funkcionalne anatomije možganov, ki so zaključili tečaj iz opravljanja kirurških posegov, vodenih s fluorescenco.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg 5-ALA HCl na kilogram telesne mase.

#### *Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro*

Raziskav pri bolnikih s klinično pomembno jetrno ali ledvično okvaro niso opravili. Zato morate biti pri uporabi tega zdravila pri teh bolnikih previdni.

#### *Starejši bolniki*

Ni posebnih navodil za uporabo pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem organov.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Gliolan pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Raztopino je treba dati peroralno tri ure (interval 2–4 ur) pred anestezijo. Uporaba 5-ALA v drugih okoliščinah, razen v tistih, v katerih se je uporabljala v kliničnih preskušanjih, ima lahko za posledico neznana tveganja.

#### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali porfirine;
- Akutni ali kronični znaki porfirije;
- Nosečnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fluorescenca možganskega tkiva, ki jo sproži 5-ALA, ne daje informacij o osnovni nevrološki funkciji tkiva. Zato je treba pri resekciji fluorescirajočega tkiva temeljito pretehtati njegovo nevrološko funkcijo.

Zlasti je treba biti pozoren pri bolnikih, pri katerih je tumor v neposredni bližini območjas pomembno nevrološko funkcijo, in pri bolnikih z obstoječim fokalnim deficitom (npr. afazija, motnje vida in pareza), ki se ne izboljša pri zdravljenju s kortikosteroidi. Ugotovili so, da pri teh bolnikih resekcija, vodena s fluorescenco, poveča tveganje za kritični nevrološki primanjkljaj. Treba je vzdrževati varno razdaljo vsaj 1 centimeter od elokventnih območij korteksa ne glede na stopnjo fluorescence. Pri vseh bolnikih, ki imajo tumor v bližini območja s pomembno nevrološko funkcijo, je treba uporabiti pred- ali intraoperativne ukrepe, s katerimi se določi položaj tega območja glede na tumor in tako ohrani varno razdaljo.

Po uporabi tega zdravila bolnik 24 ur ne sme izpostavljati oči in kože virom močne svetlobe (npr. osvetlitvi za kirurške posege, neposredni sončni svetlobi ali bleščeči osvetlitvi prostorov). Treba se je izogibati sočasni uporabi drugih potencialno fototoksičnih snovi (npr. tetraciklinov, sulfonamidov, fluorokinolonov, ekstraktom hipericina) (glejte tudi poglavje 5.3).

24 ur po uporabi se je treba izogibati tudi uporabi drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil.

Pri bolnikih z obstoječo kardiovaskularno boleznijo je treba to zdravilo uporabljati previdno, saj so poročila v literaturi pokazala, da lahko pride do zmanjšanja sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, sistoličnega in diastoličnega tlaka pljučne arterije in pljučne vaskularne rezistence.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bolniki vsaj 2 tedna po uporabi zdravila Gliolan ne smejo biti izpostavljeni nobenemu fotosenzitirajočem sredstvu.

### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov ali pa so ti omejeni, o uporabi 5-ALA pri nosečnicah. Nekatere študije na živalih kažejo na embriotoksično aktivnost uporabe 5-ALA in izpostavljenosti svetlobi (glejte poglavje 5.3). Zato zdravila Gliolan ne smete uporabljati pri nosečnicah.

#### Dojenje

Ni znano, ali se 5-ALA ali njen presnovek protoporfirin IX (PPIX) izloča v materino mleko. Izločanja 5-ALA ali PPIX v mleko pri živalih niso raziskovali. Dojenje je treba prekiniti v obdobju 24 ur po uporabi tega zdravila.

#### Plodnost

Ni podatkov o vplivu 5-ALA na plodnost.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben. Zdravljenje samo bo imelo učinek na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so jih opazili po uporabi tega zdravila pri resekciji glioma, vodeni s fluorescenco, so razdeljeni v naslednji dve skupini:

- takojšnje reakcije, ki se pojavijo po peroralni uporabi zdravila, pred anestezijo (= neželeni učinki, značilni za zdravilno učinkovino);
- kombinirani učinki 5-ALA, anestezije in resekcije tumorja (= neželeni učinki, značilni za postopek).

Najbolj resni stranski učinki vključujejo anemijo, trombocitopenijo, levkocitozo, nevrološke motnje in tromboembolijo. Pogosto opaženi stranski učinki so bruhanje, slabost in povišanje bilirubina alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, gama glutamiltransferaze in amilaze v krvi.

### Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $\leq 1/10.000$ )

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### *Neželeni učinki, značilni za učinkovino*

Srčne bolezni	<u>Občasni</u> :	hipotenzija
Bolezni prebavil	<u>Občasni</u> :	navzea
Bolezni kože in podkožja	<u>Občasni</u> :	občutljivostna reakcija na svetlobo, fotodermatoza

### *Neželeni učinki, povezani s postopkom*

Obseg in pogostnost nevroloških neželenih učinkov, povezanih s postopkom, sta odvisna od položaja tumorja na možganih in stopnje resekcije tumorskega tkiva, ki leži v elokventnih območjih možganov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Zelo pogosti</u> :	anemija, trombocitopenija, levkocitoza
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> :	nevrološke motnje (npr. hemipareza, afazija, konvulzije, hemianopsija)
	<u>Občasni</u> :	možganski edem
	<u>Zelo redki</u> :	hipestezija
Srčne bolezni	<u>Občasni</u> :	hipotenzija
Žilne bolezni	<u>Pogosti</u> :	trombembolija
Bolezni prebavil	<u>Pogosti</u> :	bruhanje, navzea
	<u>Zelo redki</u> :	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Zelo pogosti</u> :	zvišan bilirubin v krvi, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana gamaglutamil-transferaza, zvišana amilaza v krvi.

### Opis izbranih neželenih učinkov

V enokračni študiji, v kateri je sodelovalo 21 zdravih moških prostovoljcev, so z neposredno izpostavljenostjo UVA-svetlobi v obdobju 24 ur po peroralni uporabi 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase lahko izzvali eritem kože. Pri 1 od 21 prostovoljcev so poročali o neželenem učinku zdravila, blagi navzei, ki je bila povezana z jemanjem zdravila.

V drugem enocentričnem preskušanju je 21 bolnikov z malignim gliomom prejelo 0,2, 2 ali 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase, čemur je sledila resekcija tumorja, vodena s fluorescenco. Edini neželeni učinek, o katerem so poročali v tem preskušanju, je bil primer blage sončne opekline pri enem bolniku, ki je prejel največji odmerek.

V preskušanju z enim krakom, v katerem je sodelovalo 36 bolnikov z malignim gliomom, so o neželenih učinkih zdravila poročali pri 4 bolnikih (blaga diareja pri enem bolniku, zmerna hipestezija pri enem bolniku, zmerna mrzlica pri enem bolniku in arterijska hipotenzija 30 minut po zaužitju 5-ALA pri enem bolniku). Vsi bolniki so prejeli zdravilo v odmerku 20 mg/kg telesne mase in vsem so opravili resekcijo, vodeno s fluorescenco. Čas sledenja je bil 28 dni.

V primerjalnem, neslepem preskušanju III. faze (MC-ALS.3/GLI) je 201 bolnik z malignim gliomom prejel 5-ALA HCl v odmerku 20 mg/kg telesne mase, med njimi pa so pri 176 bolnikih opravili resekcijo, vodeno s fluorescenco, ki ji je sledila radioterapija. Pri 173 bolnikih so opravili standardno resekcijo brez uporabe zdravila, nato pa so prejeli radioterapijo. Čas sledenja je bil vsaj 180 dni po uporabi zdravila. O neželenih učinkih, ki so vsaj morebiti povezani z uporabo zdravila, so poročali pri 2/201 bolnikov (1,0 %): blago bruhanje 48 ur po kirurškem posegu in blaga fotosenzitivnost 48 ur po kirurškem posegu v preskušanju. En bolnik je pomotoma prejel prevelik odmerek zdravila (3000 mg namesto 1580 mg). Respiratorno insuficienco, o kateri so poročali pri tem bolniku, so obravnavali s prilagoditvijo ventilacije in jo v celoti odpravili. Pri bolnikih, ki so prejeli 5-ALA, so opazili izrazitejšo prehodno zvišanje jetrnih encimov brez kliničnih simptomov. Najvišje vrednosti so se pojavile med 7. in 14. dnevom po uporabi. Opazili so zvišane ravni amilaze, skupnega bilirubina in levkocitov ter znižane ravni trombocitov in eritrocitov, vendar razlike med skupinami bolnikov niso bile statistično pomembne.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnem preskušanju so 63-letnemu bolniku z znano kardiovaskularno boleznijo pomotoma dali prevelik odmerek 5-ALA HCl (3000 namesto 1580 mg). Med kirurškim posegom je prišlo do respiratorne insuficience, ki so jo obravnavali s prilagoditvijo ventilacije. Po kirurškem posegu je imel bolnik tudi eritem obraza. Izjavili so, da je bil bolnik bolj izpostavljen svetlobi, kot je bilo dovoljeno v preskušanju. Respiratorna insuficienca in eritem sta bila popolnoma odpravljena.

Ob prevelikem odmerjanju je treba po potrebi uporabiti podporne ukrepe, vključno z zadostno zaščito pred viri močne svetlobe (npr. neposredna sončna svetloba).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, pripravki za fotodinamično terapijo, oznaka ATC: L01XD04.

#### Mehanizem delovanja

5-ALA je naravni biokemijski prekurzor hema, ki se presnavlja v nizu encimskih reakcij v fluorescenčne porfirine, zlasti PPIX. Sintezo 5-ALA regulira znotrajcelični prosti hem prek mehanizma negativne povratne zanke. S prekomerno uporabo eksogenega 5-ALA se izognemo negativnemu povratnemu nadzoru, v ciljnem tkivu pa se pojavi kopičenje PPIX. Ob prisotnosti vidne svetlobe, se lahko v določenih ciljnih tkivih za fotodinamično diagnozo uporabi fluorescenca PPIX (fotodinamični učinek).

#### Farmakodinamični učinki

Sistemska uporaba 5-ALA povzroči čezmerno presnovo celičnega porfirina ter kopičenje PPIX v različnih epitelijskih in tumorskih tkivih. Pokazali so, da se v tkivu malignega glioma (III. in IV. stopnje po SZO, npr. multiformni glioblastom, gliosarkom ali anaplastični astroцитom) tudi sintetizirajo in kopičijo porfirini kot odziv na uporabo 5-ALA. Koncentracija PPIX je v beli možganovini bistveno manjša kakor v skorji in tumorju. Koncentracija je lahko povečana tudi v tkivu, ki obkroža tumor, in v normalnih možganih. Vendar pa je nastanek PPIX, ki ga sproži 5-ALA, bistveno večji v malignem tkivu kakor v normalnem možganskem tkivu.

V nasprotju s tem, pri tumorjih nizke stopnje (I. in II. stopnje po SZO, npr. meduloblastomih, oligodendrogliomih) po uporabi zdravilne učinkovine ni mogoče opaziti fluorescence. V zasevkih v možganih je fluorescenca nedosledna ali pa je ni.

Pojav kopičenja PPIX v malignih gliomih III. in IV. stopnje po SZO je mogoče pojasniti z večjim privzemom 5-ALA v tumorsko tkivo ali s spremenjeno ekspresijo ali delovanjem encimov (npr. ferokelataze), ki sodelujejo pri biosintezi hemoglobina v tumorskih celicah. Med razlagami za večji privzem 5-ALA so prekinjena krvno-možganska pregrada, povečana neovaskularizacija in čezmerna ekspresija membranskih transportnih proteinov v tkivu glioma.

Po ekscitaciji z modro svetlobo ( $\lambda = 400\text{--}410\text{ nm}$ ) je PPIX močno fluorescenčen (vrh je pri  $\lambda = 635\text{ nm}$ ) in ga je po ustreznih modifikacijah mogoče videti s standardnim nevrokirurškim mikroskopom.

Oddajanje fluorescenčne svetlobe se lahko razvrsti kot intenzivna (enakomerna) rdeča fluorescenca (ustreza vitalnemu, solidnemu tkivu tumorja) in blede rožnata fluorescenca (ustreza infiltrirajočim tumorskim celicam), medtem ko normalno možgansko tkivo, v katerem ni povečanih ravni PPIX, odbija vijoličasto-modro barvo in je videti modro.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V preskušanju I./II. faze, v katerem je sodelovalo 21 bolnikov, so določili razmerje med odmerkom in stopnjo ter kakovostjo fluorescence v sredici tumorja. Večji odmerki 5-ALA so krepili kakovost in stopnjo fluorescence sredice tumorja v primerjavi z demarkacijo sredice tumorja pod standardno belo osvetlitvijo na enakomeren, nepadajoč način. Ugotovili so, da je največji odmerek (20 mg/kg telesne mase) najučinkovitejši.

Ugotovili so pozitivno napovedno vrednost fluorescence tkiva 84,8 % (90 % IZ: 70,7–93,8 %). To vrednost so opredelili kot odstotek bolnikov s pozitivno identifikacijo tumorskih celic pri vseh biopsijah, opravljenih na območju šibke in močne fluorescence. Pozitivna napovedna vrednost močne fluorescence je bila večja (100,0 %; 90 % IZ: 91,1–100,0 %) od pozitivne napovedne vrednosti šibke fluorescence (83,3 %; 90 % IZ: 68,1–93,2 %). Rezultati temeljijo na preskušanju II. faze, v katerem je sodelovalo 33 bolnikov, ki so prejeli 5-ALA HCl v odmerku 20 mg/kg telesne mase.

Nastalo fluorescenco so uporabili kot intraoperativni označevalec za tkivo malignega glioma, da bi tako izboljšali kirurško resekcijo teh tumorjev.

V preskušanju III. faze, v katerem je sodelovalo 349 bolnikov, pri katerih so sumili maligni gliom, primernih za popolno resekcijo tumorja z okrepljenim kontrastom, so naključno razporedili v skupino, pri kateri so opravili resekcijo, vodeno s fluorescenco, po uporabi 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase, ali v skupino, pri kateri so opravili običajno resekcijo pod belo svetlobo. Tumor z okrepljenim kontrastom so uspešno odstranili pri 64 % bolnikov v poskusni skupini in pri 38 % bolnikov v kontrolni skupini ( $p < 0,0001$ ).

Ob obisku šest mesecev po resekciji tumorja je bilo živih in brez napredovanja bolezni 20,5 % bolnikov, ki so prejeli 5-ALA in 11 % bolnikov, pri katerih so opravili standardni kirurški poseg. Razlika je bila pri testu hi-kvadrat statistično pomembna ( $p = 0,015$ ).

V tej študiji niso opazili povečanega skupnega preživetja, vendar preskušanje ni bilo oblikovano za določanje te razlike.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Splošne značilnosti

Zdravilo je dobro topno v vodnih raztopinah. Po zaužitju 5-ALA ni fluorescenčna, vendar jo privzame tumorsko tkivo (glejte poglavje 5.1), kjer se znotraj celic presnavlja v fluorescenčne porfirine, predvsem PPIX.

### Absorpcija

5-ALA v obliki raztopine, ki jo bolniki spiijejo, se hitro in popolno absorbira, največje koncentracije 5-ALA v plazmi pa so dosežene 0,5 do 2 uri po peroralni uporabi odmerka 20 mg/kg telesne mase. Koncentracije v plazmi se vrnejo na izhodiščne vrednosti 24 ur po zaužitju peroralnega odmerka 20 mg/kg telesne mase. Vpliva hrane niso raziskovali, ker se to zdravilo na splošno uporablja na prazen želodec pred indukcijo anestezije.

### Porazdelitev in biotransformacija

5-ALA privzamejo predvsem jetra, ledvice, endoteliji in koža ter maligni gliomi (III. in IV. stopnje po SZO), kjer se presnavljajo v fluorescenčni PPIX. Največja koncentracija PPIX v plazmi je dosežena štiri ure po peroralni uporabi 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase. Koncentracije PPIX v plazmi v naslednjih 20 urah hitro padajo, 48 ur po uporabi pa jih ni mogoče več določiti. Pri priporočenem peroralnem odmerku 20 mg/kg telesne mase je razmerje fluorescence tumorja in normalnega možganskega tkiva po navadi veliko in vsaj še 9 ur ponuja jasen kontrast za vizualno percepcijo tumorskega tkiva pod vijoličasto-modro svetlobo.

Poleg tumorskega tkiva so poročali tudi o rahli fluorescenci horoidnega pleksusa. 5-ALA privzamejo in presnavljajo v PPIX tudi druga tkiva, npr. jetra, ledvica ali koža (glejte poglavje 4.4). Stopnja vezave 5-ALA na beljakovine v plazmi ni znana.

### Izločanje

5-ALA se izloča hitro, končni razpolovni čas pa je 1 do 3 ure. Približno 30 % peroralno zaužitega odmerka 20 mg/kg telesne mase se v 12 urah izloči nespremenjenega v urinu.

### Linearnost/Nelinearnost

Vrednosti  $AUC_{0-inf}$  5-ALA so sorazmerne z različnimi peroralnimi odmerki tega zdravila.

### Ledvična ali jetrna okvara

Farmakokinetike 5-ALA pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso raziskovali.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so izvedli standardne farmakološke poskuse pod zaščito pred svetlobo. Uporaba 5-ALA ne vpliva na delovanje prebavil in živčevja. Rahlega povečanja količine natrija v urinu ni mogoče izključiti.

Enkratna uporaba velikih odmerkov 5-ALA pri miših in podganah povzroči nespecifično intoleranco brez makroskopskih abnormalnosti ali znakov zapoznele toksičnosti. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih so pokazale od odmerka odvisne neželene reakcije v histologiji, ki so vplivale na spremembe histologije žolčevoda (ireverzibilne v 14-dnevnem obdobju okrevanja), prehodno zvišanje transaminaz, LDH, skupnega bilirubina, skupnega holesterina, kreatinina in sečnine ter povečano bruhanje (samo pri psih). Znaki sistemske toksičnosti (kardiovaskularni in respiratorni parametri) so se pojavili pri večjih odmerkih pri anesteziranih psih: pri intravenskem odmerku 45 mg/kg telesne mase so opazili rahlo povečanje perifernega arterijskega krvnega tlaka in sistoličnega tlaka levega ventrikla. Pet minut po odmerjanju so bile znova dosežene izhodiščne vrednosti. Menijo, da so ti kardiovaskularni učinki povezani z intravensko potjo uporabe.

Fototoksičnost, ki so jo opazili po uporabi 5-ALA *in vitro* in *in vivo*, je očitno tesno povezana z indukcijo sinteze PPIX, odvisne od odmerka in časa, v obsevanih celicah in tkivih. Opazili so razpad celic lojnih žlez, fokalno epidermalno nekrozo s prehodnim akutnim vnetjem in difuznimi reaktivnimi spremembami keratinocitov ter prehodni sekundarni edem in vnetje usnjice. Koža, izpostavljena svetlobi, je popolnoma obnovljena, razen persistirajočega zmanjšanja števila lasnih mešičkov. Temu ustrezno so priporočeni splošni ukrepi za zaščito pred svetlobo vsaj 24 ur po uporabi tega zdravila.

Čeprav ključnih študij o vplivu 5-ALA na razmnoževanje in razvoj niso opravili, je mogoče sklepati, da sinteza porfirina, ki jo spodbuja 5-ALA, lahko povzroči embriotoksičnost pri mišjih, podganjih in piščančjih embriih samo pri sočasnem neposrednem izpostavljanju svetlobi. To zdravilo se zato ne sme uporabljati pri nosečnicah. Uporaba prevelikih enkratnih odmerkov 5-ALA pri podganah je reverzibilno okvarila plodnost samcev v obdobju dveh tednov po odmerjanju.

Večina študij genotoksičnosti, opravljenih v temi, ni pokazala genotoksičnega potenciala 5-ALA. Ta spojina lahko potencialno povzroči fotogenotoksične učinke po naknadnem obsevanju ali izpostavljanju svetlobi, kar je očitno povezano s sprožanjem sinteze porfirina. Dolgoročnih študij kancerogenosti *in vivo* niso opravili. Vendar pa, glede na terapevtske indikacije, enkratna peroralna uporaba 5-ALA verjetno ni povezana s kakršnim koli resnim potencialnim kancerogenim tveganjem.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Pripravljena raztopina

Pripravljena raztopina je fizikalno in kemijsko stabilna 24 ur pri 25 °C.



#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Brezbarvna steklena viala vrste II z zamaškom iz butilne gume ki vsebuje 1.5 g praška za rekonstitucijo v 50 ml pitne vode.

Velikosti pakiranja: 1, 2 in 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Peroralna raztopina se pripravi z raztapljanjem praška iz ene viala v 50 ml pitne vode. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

Zdravilo Gliolan je namenjeno izključno za enkratno uporabo, preostalo vsebino je potrebno po prvi uporabi zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

Tel.: +49 4103 8006 0

Faks: +49 4103 8006 100

### **8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/413/001-003

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07. september 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 12. september 2012

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Posodobljen RMP je treba predložiti v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Zdravilo Gliolan smejo uporabljati samo nevrokirurgi, ki so opravili tečaj v skladu s spodaj opisanimi standardi:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred prihodom zdravila na trg, v dogovoru s pristojnimi organi v državah članicah, izvesti:

- izobraževalni tečaj za nevrokirurge, katerega namen je zmanjševanje tveganja in podpiranje varne in učinkovite uporabe zdravila. Izobraževalni tečaj bo opravljen v kvalificiranem izobraževalnem centru, vodili pa ga bodo kvalificirani predavatelji. Tečaj bo vseboval ukrepe, namenjene zmanjševanju neželenih učinkov, povezanih z izvajanjem kirurških posegov, vodenih s fluorescenco zdravila Gliolan (zlasti resnih nevroloških neželenih učinkov), ki bodo predstavljeni skozi izobraževanje o:
  - a) teoriji in osnovnih načelih kirurških posegov in resekcije malignih gliomov, vodenih s fluorescenco zdravila Gliolan, vključno z metodami za identifikacijo elokventnih območij;
  - b) navodilih za uporabo fluorescenčnega mikroskopa, vključno s pastmi in prepoznavanjem težav, ki bodo podana na mestu tečaja;
  - c) diferenciaciji intenzitete fluorescence, ohranjanju varne razdalje od elokventnih izrazitih območij.
  - d) praktični izvedbi kirurgije, vodene s fluorescenco zdravila Gliolan (vključno s sodelovanjem pri vsaj enem primeru uporabe zdravila Gliolan pri kirurškem posegu, vodenim s fluorescenco v operacijski sobi, z navodili za uporabo mikroskopa in video-prikazom resekcije, vodene s fluorescenco);
  - e) trenutnem razumevanju prednosti in tveganj citoreduktivne kirurgije pri obravnavanju bolnikov z malignimi gliomi;
  - f) teoretični osnovi kopičenja porfirina v malignih gliomih;
  - g) tehničnih načelih uporabe zdravila Gliolan pri resekciji, vodeni s fluorescenco;
  - h) načinih za identifikacijo ustreznih kandidatov za kirurške posege, vodene s fluorescenco in uporabo zdravila Gliolan;
  - i) uporabi ustreznih odmerkov zdravila Gliolan in časovnem režimu ter o razumevanju pomena sočasne uporabe kortikosteroidov;
  - j) identifikaciji bolnikov s tveganjem za nevrološke deficite pri resekciji, vodeni s fluorescenco z uporabo zdravila Gliolan, s posebnim poudarkom na afazijah in drugih kritičnih deficitih;
  - k) tehnikah zmanjševanja intraoperativnega tveganja (mikrokirurška tehnika, nevrofiziološki nadzor, izbira pristopa) in njihovi uporabi;
  - l) identifikaciji fluorescence za resekcijo z uporabo kirurškega mikroskopa v dejanskem okolju v operacijski sobi;
  - m) koristih in tveganjih resekcij, vodenih s fluorescenco ob uporabi zdravila Gliolan.

Minimalne zahteve za kvalificiranega predavatelja so:

- dovoljenje odbora kot nevrokirurg v skladu z lokalnimi zahtevami;
- predhodno sodelovanje na tečaju ali na ustreznem tečaju med preskušanjem III. faze;
- izkušnje v vsaj 20 primerih uporabe zdravila Gliolan pri kirurških posegih, vodenih s fluorescenco.

Minimalne zahteve za kvalificirani izobraževalni center so:

- mikroskop, prilagojen za resekcijo, vodeno s fluorescenco;
- zadostno število primerov (vsaj 10 bolnikov na leto) malignih gliomov (III. in IV. stopnje po SZO);
- tehnike za nevrofiziološki nadzor pri kirurških posegih v elokventnih območjih možganov.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja škatla**

### **1. IME ZDRAVILA**

Gliolan 30 mg/ml prašek za peroralno raztopino  
klorid 5-aminolevulinske kisline

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1,17 g 5-aminolevulinske kisline, kar ustreza 1,5 g klorida 5-aminolevulinske kisline (5-ALA HCl).

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 23,4 mg 5-aminolevulinske kisline, kar ustreza 30 mg klorida 5-aminolevulinske kisline (5-ALA HCl).

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za peroralno raztopino

1 viala  
2 viali  
10 vial

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo po rekonstituciji.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabe pripravljene raztopine: 24 ur pri 25 °C.



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Viala za enkratno uporabo – po prvi uporabi zavržite preostalo vsebino.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****Nalepka na viali****1. IME ZDRAVILA**

Gliolan 30 mg/ml prašek za peroralno raztopino  
klorid 5-aminolevulinske kisline

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1,17 g 5-aminolevulinske kisline, kar ustreza 1,5 g klorida 5-aminolevulinske kisline (5-ALA HCl).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za peroralno raztopino

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo po rekonstituciji.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Viala za enkratno uporabo – po prvi uporabi zavrzite preostalo vsebino.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac GmbH

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Gliolan 30 mg/ml prašek za peroralno raztopino klorid 5-aminolevulinske kisline

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Gliolan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gliolan
3. Kako jemati zdravilo Gliolan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gliolan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Gliolan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Gliolan se uporablja za vizualno upodobitev nekaterih možganskih tumorjev (imenovanih maligni gliomi) med operativnimi posegi na tumorjih.

Zdravilo Gliolan vsebuje snov, imenovano aminolevulinska kislina (5-ALA). 5-ALA se kopiči v tumorskih celicah, kjer se pretvori v drugo podobno snov. Če se tumor osvetli z modro svetlobo, ta nova snov oddaja rdeče-vijoličasto svetlobo, ki omogoča boljše ločevanje med normalnim in tumorskim tkivom. To kirurgu omogoča popolnejšo odstranitev tumorja, pri tem pa lahko ohrani zdravo tkivo.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gliolan

##### Ne jemljite zdravila Gliolan

- če ste alergični na 5-ALA ali porfirine;
- pri znanih akutnih ali kroničnih vrstah porfirije (tj. podedovanih ali pridobljenih okvarah nekaterih encimov v poti sinteze rdečega krvnega pigmenta) ali sumu nanje; pri znani nosečnosti ali sumu nanjo.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Gliolan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- V obdobju 24 ur po uporabi tega zdravila zaščitite **vaše oči in kožo pred močno svetlobo** (na primer neposredna sončna svetloba ali bleščeča usmerjena notranja osvetlitev).
- Če imate ali ste v preteklosti imeli **srčno bolezen**, morate povedati zdravniku. V tem primeru je treba zdravilo uporabljati previdno, ker se vaš krvni tlak lahko zniža.

##### Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Študij pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem jeter ali ledvic niso opravili. Zato je treba biti pri uporabi tega zdravila pri teh bolnikih previden.

##### Starejši bolniki

Ni posebnih navodil za uporabo pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem organov.

### **Otroci in mladostniki (< 18 let)**

Izkušenj z uporabo zdravila Gliolan pri otrocih in mladostnikih ni. Zato uporaba tega zdravila pri tej starostni skupini ni priporočena.

### **Druga zdravila in zdravilo Gliolan**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katera koli druga zdravila, zlasti zdravila, ki lahko povzročajo težave s kožo ob izpostavitvi virom močne svetlobe (npr. nekatere vrste antibiotikov), ter tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta (na primer ekstrakte hipericina ali šentjanževke). Po sočasni uporabi tega zdravila in ekstrakta hipericina so pri enem bolniku poročali o hudih sončnih opeklinah, ki so trajale 5 dni. Nobenih takšnih zdravil ne smete jemati vsaj 2 tedna po uporabi zdravila Gliolan.

24 ur po uporabi zdravila Gliolan se izogibajte drugim zdravilom, ki lahko poškodujejo jetra.

### **Zdravilo Gliolan skupaj s hrano in pijačo**

To zdravilo se na splošno uporablja samo enkrat, 2 do 4 ure pred anestezijo za kirurški poseg na nekaterih možganskih tumorjih, imenovanih gliomi. Vsaj 6 ur pred začetkom anestezije ne bi smeli zaužiti nobene hrane ali pijače.

### **Nosečnost in dojenje**

#### *Nosečnost*

Ni znano, ali zdravilo Gliolan škoduje nerojenemu otroku. Tega zdravila ne uporabljajte, če ste noseči.

#### *Dojenje*

Ni znano, ali to zdravilo lahko prehaja v materino mleko. Matere, ki dojijo, ne smejo dojiti vsaj 24 ur po uporabi tega zdravila.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **3. Kako jemati zdravilo Gliolan**

To zdravilo je prašek, ki ga je treba pred uporabo raztopiti v pitni vodi. To vedno stori farmacevt ali medicinska sestra, ne vi. Običajni odmerek je 20 mg 5-ALA HCl na kilogram telesne mase. Farmacevt ali medicinska sestra bosta izračunala natančni odmerek, ki ga potrebujete. Pripravljeni raztopino morate spiti 2 do 4 ure pred anestezijo.

Če sta anestezija/kirurški poseg prestavljena za nekaj ur, ne smete vzeti dodatnega odmerka zdravila. Če je kirurški poseg prestavljen za en dan ali več, lahko drug odmerek tega zdravila vzamete 2 do 4 ure pred anestezijo.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Gliolan, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Gliolan, kot bi smeli, se bo zdravnik odločil o nujnih ukrepih za preprečevanje težav, vključno z zadostno zaščito pred viri močne svetlobe (na primer neposredna sončna svetloba).

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Gliolan**

To zdravilo se uporablja samo enkrat, na dan kirurškega posega, 2 do 4 ure pred začetkom anestezije. Če ste pozabili vzeti zdravilo v tem časovnem obdobju, ga ni priporočeno vzeti tik pred začetkom anestezije. V takem primeru je treba anestezijo in kirurški poseg prestaviti za vsaj dve uri, če je mogoče.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najhujši neželeni učinki vključujejo manjše spremembe v številu krvnih celic (rdeče in bele krvničke, krvne ploščice), nevrološke motnje (motnje, ki vplivajo na živčni sistem, kot so hemipareza [delna paraliza ene strani telesa]) in tromboembolija (nastanek krvnih strdkov, ki lahko zamašijo krvne žile). Naslednji pogosto opaženi neželeni učinki so bruhanje, slabost in rahlo povišanje nekaterih jetrnih encimov (transaminaze,  $\gamma$ -GT, amilaze) ali bilirubina (žolčno barvilo, ki nastaja v jetrih z razpadom barvila rdečih krvničk) v krvi.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če imate katero od teh težav.

Neželeni učinki so razdeljeni v naslednji dve kategoriji:

- takojšnji neželeni učinki po uporabi zdravila Gliolan in pred anestezijo
- kombinirani neželeni učinki zdravila Gliolan, anestezije in odstranitve tumorja.

Po uporabi zdravila Gliolan in pred začetkom anestezije se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

**Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):**

Slabost, znižanje krvnega tlaka, kožne reakcije (na primer izpuščaj, ki je videti kot sončna opekline).

V kombinaciji z anestezijo in odstranitvijo tumorja se lahko pojavijo nadaljnji neželeni učinki:

**Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

Blage spremembe krvne slike (eritrociti, levkociti, trombociti) in rahlo zvišanje vrednosti nekaterih encimov (transaminaz,  $\gamma$ -GT, amilaze) ali bilirubina (žolčnega pigmenta, ki ga proizvajajo jetra pri razkroju rdečega krvnega pigmenta) v krvi. Največje spremembe se pojavijo od 7. do 14. dne po kirurškem posegu. V nekaj tednih se popolnoma povrnejo na izhodiščne vrednosti.

Ponavadi ne boste imeli nikakršnih simptomov, kadar se pojavijo te spremembe.

**Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):**

Slabost, bruhanje, nevrološke motnje (motnje, ki prizadenejo živčevje, kot so hemipareza [delna paraliza ene strani telesa], afazija [popolna ali delna izguba zmožnosti razumevanja ali govora], konvulzije [epileptični napadi] in hemianopsija [slepota pri polovici vidnega polja v enem ali obema očesoma]) in tromboembolija (krvni strdki, ki lahko zamašijo krvne žile).

**Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb):**

Znižanje krvnega tlaka, oteklost možganov.

**Zelo redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov) ali neželeni učinki neznane pogostosti (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):**

Hipestezija (tj. zmanjšana občutljivost, zlasti za dotik) in driska (mehko ali vodeno blato).

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Gliolan**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljena raztopina je fizikalno-kemijsko stabilna 24 ur pri 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Gliolan**

Zdravilna učinkovina je klorid 5-aminolevulinske kisline (5-ALA HCl). Ena viala vsebuje 1,17 g 5-aminolevulinske kisline (5-ALA), kar ustreza 1,5 g 5-ALA HCl.

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 23,4 mg 5-ALA, kar ustreza 30 mg 5-ALA HCl.

### **Izgled zdravila Gliolan in vsebina pakiranja**

Zdravilo je prašek za peroralno raztopino. Prašek je v obliki bele do umazano bele pogače.

Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

Zdravilo Gliolan je na voljo v stekleni viali v pakiranjih po 1, 2 in 10 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

Tel. + 49 4103 8006 0

Faks: + 49 4103 8006 100

### **Izdelovalec**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA**

**POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA,  
KI JIH MORAJO IZVAJATI DRŽAVE ČLANICE**

## **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA, KI JIH MORAJO IZVAJATI DRŽAVE ČLANICE**

Države članice morajo zagotoviti, da se izvajajo vsi spodaj opisani pogoji ali omejitve v zvezi z varno in učinkovito uporabo zdravila:

Zdravilo Gliolan smejo uporabljati samo nevrokirurgi, ki so opravili tečaj v skladu s spodaj opisanimi standardi:

Države članice morajo pred prihodom zdravila na trg v dogovoru z imetnikom dovoljenja za uporabo zdravila zagotoviti izvajanje naslednjega:

- izobraževalni tečaj za nevrokirurge, katerega namen je zmanjševanje tveganja in podpiranje varne in učinkovite uporabe zdravila. Izobraževalni tečaj bo opravljen v kvalificiranem izobraževalnem centru, vodili pa ga bodo kvalificirani predavatelji. Tečaj bo vseboval ukrepe, namenjene zmanjševanju neželenih učinkov, povezanih z izvajanjem kirurških posegov, vodenih s fluorescenco zdravila Gliolan (zlasti resnih nevroloških neželenih učinkov), ki bodo predstavljeni skozi izobraževanje o:
  - a) teoriji in osnovnih načelih kirurških posegov in resekcije malignih gliomov, vodenih s fluorescenco zdravila Gliolan, vključno z metodami za identifikacijo elokventnih območij;
  - b) navodilih za uporabo fluorescenčnega mikroskopa, vključno s pastmi in prepoznavanjem težav, ki bodo podana na mestu tečaja;
  - c) diferenciaciji intenzitete fluorescence, ohranjanju varne razdalje od elokventnih izrazitih območij,
  - d) praktični izvedbi kirurgije, vodene s fluorescenco zdravila Gliolan (vključno s sodelovanjem pri vsaj enem primeru uporabe zdravila Gliolan pri kirurškem posegu, vodenim s fluorescenco v operacijski sobi, z navodili za uporabo mikroskopa in video-prikazom resekcije, vodene s fluorescenco);
  - e) trenutnem razumevanju prednosti in tveganj citoreduktivne kirurgije pri obravnavanju bolnikov z malignimi gliomi;
  - f) teoretični osnovi kopičenja porfirina v malignih gliomih;
  - g) tehničnih načelih uporabe zdravila Gliolan pri resekciji, vodeni s fluorescenco;
  - h) načinih za identifikacijo ustreznih kandidatov za kirurške posege, vodene s fluorescenco in uporabo zdravila Gliolan;
  - i) uporabi ustreznega odmerka zdravila Gliolan in časovnem režimu, ter o razumevanju pomena sočasne uporabe kortikosteroidov;
  - j) identifikaciji bolnikov s tveganjem za nevrološke deficite pri resekciji, vodeni s fluorescenco z uporabo zdravila Gliolan, s posebnim poudarkom na afazijah in drugih kritičnih deficitih;
  - k) tehnikah zmanjševanja intraoperativnega tveganja (mikrokirurška tehnika, nevrofiziološki nadzor, izbira pristopa) in njihovi uporabi;
  - l) identifikaciji fluorescence za resekcijo z uporabo kirurškega mikroskopa v dejanskem okolju v operacijski sobi;
  - m) koristih in tveganjih resekcij, vodenih s fluorescenco ob uporabi zdravila Gliolan;

Minimalne zahteve za kvalificiranega predavatelja so:

- dovoljenje odbora kot nevrokirurg v skladu z lokalnimi zahtevami;
- predhodno sodelovanje na tečaju ali na ustreznem tečaju med preskušanjem III. faze;
- izkušnje v vsaj 20 primerih uporabe zdravila Gliolan pri kirurških posegih, vodenih s fluorescenco.

Minimalne zahteve za kvalificirani izobraževalni center so:

- mikroskop, prilagojen za resekcijo, vodeno s fluorescenco;
- zadostno število primerov (vsaj 10 bolnikov na leto) malignih gliomov (III. in IV. stopnje po SZO);

- tehnike za nevrofiziološki nadzor pri kirurških posegih v elokventnih območjih možganov.