

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gliolan 30 mg/ml прах за перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една бутилка съдържа 1,17 g 5 аминолевулинова киселина (5-ALA), еквивалентни на 1,5 g 5 аминолевулинова киселина хидрохлорид (5-ALA HCl).

Един ml от приготвения разтвор съдържа 23,4 mg 5-ALA, еквивалентни на 30 mg 5-ALA HCl.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор

Прахът представлява бяла до почти бяла компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Gliolan е показан при възрастни за визуализиране на злокачествена тъкан при операции на злокачествен глиом (степен III и IV по СЗО).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се използва единствено от опитни неврохирурзи, запознати с хирургическите техники при злокачествени глиоми и със задълбочени познания по функционална анатомия на мозъка, които са преминали курс на обучение по направлявани от флуоресценция хирургически техники.

Дозировка

Препоръчаната доза е 20 mg 5-ALA HCl на килограм телесно тегло.

Общият брой бутилки, необходими за постигане на желаната доза за отделния пациент, трябва да бъде определен съгласно долното уравнение (закръглен до най-близката цяла бутилка):

$$\text{Брой бутилки} = \frac{\text{Телесно тегло на пациента (kg)}}{75 \text{ kg/бутилка}}$$

Обемът за приложение, необходим за постигане на желаната доза за отделния пациент, може да бъде изчислен съгласно долното уравнение:

$$\text{Обем за приложение (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло на пациента (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са извършвани проучвания при пациенти с клинично значимо чернодробно или бъбречно увреждане. Затова този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти.

Старческа възраст

Няма специални указания за употреба при пациенти в старческа възраст с нормални органични функции.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Gliolan при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Разтворът трябва да се прилага перорално три часа (диапазон 2–4 часа) преди анестезия. Употребата на 5-ALA при условия, различни от използваните при клиничните проучвания, крие неопределен риск.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или порфирины.
- Остри или хронични типове порфирия.
- Бременност (вж. точки 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предизвиканата от 5-ALA флуоресценция на мозъчната тъкан не дава информация за подлежащата неврологична функция на тъканта. Затова резекцията на флуоресциращата тъкан трябва да се прецени внимателно спрямо неврологичната функция на флуоресциращата тъкан.

Трябва да се подхожда много внимателно при пациенти с тумор в непосредствена близост до центъра на важна неврологична функция и предхождащи огнищни дефицити (напр. афазия, нарушения в зрението и пареза), които не се повлияват от лечение с кортикостероиди. Установено е, че направляваната от флуоресценцията резекция при тези пациенти крие по-висок риск от критични неврологични дефицити. Независимо от степента на флуоресценция, трябва се поддържа безопасно разстояние от 1 cm от сензомоторните зони на кората и субкортикалните структури.

При всички пациенти с тумор в непосредствена близост до центъра на важна неврологична функция трябва да се предприемат както предоперативни мерки, така и мерки по време на хирургическата намеса за локализиране на разположението на тази функция спрямо тумора, за да се поддържа безопасно разстояние.

След прилагане на този лекарствен продукт трябва да се избягва излагане на очите и кожата на източници на силна светлина (напр. операционна лампа, пряка слънчева светлина или ярка светлина в помещението) в продължение на 24 часа.

Трябва да се избягва едновременното приложение с други потенциално фототоксични вещества (напр. тетрациклини, сулфонамиди, флуорохинолони, екстракти от жълт кантарион) (вж. също точка 5.3).

В рамките на 24 часа след приложение трябва да се избягва въвеждането на други потенциално хепатотоксични лекарствени продукти.

При пациенти с предхождащо сърдечно-съдово заболяване този лекарствен продукт трябва да се употребява с повишено внимание, тъй като съобщенията в литературата показват понижено систолно и диастолно кръвно налягане, понижено систолно и диастолно налягане в белодробната артерия, както и понижено белодробно съдово съпротивление.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пациентите не трябва да бъдат излагани на действието на фотосенсибилизиращо средство до 2 седмици след приложението на Gliolan.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на 5-ALA при бременни жени. Няколко ограничени проучвания при животни предполагат ембриотоксично действие на 5-ALA в съчетание с излагане на светлина (вж. точка 5.3). Затова Gliolan не трябва да се използва при бременност.

Кърмене

Не е известно дали 5-ALA или нейният метаболит протопорфирин IX (PPIX) се екскретират в кърмата. Не е проучвана екскрецията на 5-ALA или PPIX в млякото при животни. Кърменето трябва да се прекъсне за 24 часа след прием на този лекарствен продукт.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на 5-ALA върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо. Лечението само по себе си ще повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани след употребата на този лекарствен продукт за направлявана от флуоресценция резекция на глиом, са разделени в следните две категории:

- непосредствени реакции, проявяващи се след пероралното приложение на лекарствения продукт преди анестезия (= специфични за активното вещество нежелани лекарствени реакции)
- съчетани ефекти на 5-ALA, анестезията и резекцията на тумора (= специфични за процедурата нежелани реакции).

Най-сериозните нежелани реакции включват анемия, тромбоцитопения, левкоцитоза, неврологични нарушения и тромбоемболия. Освен това, често наблюдавани нежелани реакции са повръщане, гадене и повишаване на нивата на билирубин, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза и амилаза в кръвта.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Специфични за активното вещество нежелани лекарствени реакции

Сърдечни нарушения	Нечести: хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Нечести: гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести: реакция на фоточувствителност, фотодерматоза

Свързани с процедурата нежелани реакции

Степента и честотата на свързаните с процедурата неврологични нежелани реакции зависят от локализацията на мозъчния тумор и степента на резекция на туморната тъкан, лежаща в сензомоторните зони на мозъка (вж. точка 4.4).

Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести: анемия, тромбоцитопения, левкоцитоза
Нарушения на нервната система	Чести: неврологични нарушения (напр. хемипареза, афазия, гърчове, хемианопсия) Нечести: мозъчен оток Много редки: хипестезия
Сърдечни нарушения	Нечести: хипотония
Съдови нарушения	Чести: тромбоемболия
Стомашно-чревни нарушения	Чести: повръщане, гадене Много редки: диария
Хепатобилиарни нарушения	Много чести: повишен билирубин в кръвта, повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишена амилаза в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

При проучване с едно рамо, включващо 21 здрави мъже доброволци, еритема на кожата е можело да бъде предизвикана чрез пряко излагане на ултравиолетова (UVA) светлина до 24 часа след перорално въвеждане на 20 mg/kg телесно тегло 5-ALA HCl. За нежелана лекарствена реакция леко гадене се съобщава при 1 от 21 доброволци.

При друго, едноцентрово проучване 21 пациенти със злокачествен глиом получават 0,2, 2 или 20 mg/kg телесно тегло 5-ALA HCl, последвани от направлявана от флуоресценция резекция на тумора. Единствената съобщена нежелана лекарствена реакция при това проучване е един случай на леко слънчево изгаряне при пациент, третиран с най-високата доза.

При проучване с едно рамо, включващо 36 пациенти със злокачествен глиом, нежелани лекарствени реакции са съобщени при 4-ма пациенти (лека диария при един пациент, умерена хипестезия при втори пациент, умерено втрисане при трети пациент и артериална хипотония 30 минути след прилагане на 5-ALA при четвърти пациент). Всички пациенти получават лекарствения продукт в доза 20 mg/kg телесно тегло и са подложени на направлявана от флуоресценция резекция. Контролният период е 28 дни.

При сравнително изпитване фаза III с разкриване на кода (MC-ALS.3/GLI) 201 пациенти със злокачествени глиоми получават 5-ALA HCl в доза 20 mg/kg телесно тегло, като 176 от тези пациенти са подложени на направлявана от флуоресценция резекция с последваща радиотерапия. 173 пациенти претърпяват стандартна резекция без прилагане на лекарствения продукт и последваща радиотерапия. Контролният период обхваща най-малко 180 дни след приложението. Нежелани лекарствени реакции, които са поне вероятно свързани, се съобщават при 2/201 (1,0%) пациенти: леко повръщане 48 часа след хирургическата интервенция и лека фоточувствителност 48 часа след хирургическата намеса по проучването. Друг пациент случайно получава предозиране на лекарствения продукт (3 000 mg вместо 1 580 mg). Дихателната недостатъчност, съобщена при този пациент, е овладяна чрез корекция в командното дишане и отшумява напълно. При лекуваните с 5-ALA пациенти се наблюдава по-

изразено преходно повишаване на чернодробните ензими без проява на клинични симптоми. Пиковите нива се проявяват между 7 и 14 дни след приложението. Наблюдават се повишени нива на амилаза, общ билирубин и левкоцити и понижени нива на тромбоцити и еритроцити, обаче разликите между третираните групи не са статистически значими.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При клинично изпитване 63-годишен пациент с установено сърдечно-съдово заболяване по случайност получава предозиране на 5-ALA HCl (3 000 mg вместо 1 580 mg). По време на операцията той развива дихателна недостатъчност, която е овладяна чрез коригиране на командното дишане. След хирургическата намеса пациентът развива и еритема на лицето. Съобщено е, че пациентът е бил изложен на повече светлина, отколкото е позволено за изпитването. Дихателната недостатъчност и еритемата отшумяват напълно.

В случай на предозиране трябва да се вземат необходимите поддържащи мерки, включително достатъчна защита от източници на силна светлина (напр. пряка слънчева светлина).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, сензибилизиращи средства, използвани при фотодинамична терапия, АТС код: L01XD04

Механизъм на действие

5-ALA е естествен биохимичен прекурсор на хема, който се метаболизира чрез поредица ензимни реакции до флуоресцентни порфирини, по-конкретно PPIX. Синтезът на 5-ALA се регулира от вътреклетъчното депо на свободен хем чрез механизъм за отрицателна обратна връзка. Прилагането на допълнителна екзогенна 5-ALA избягва контрола на отрицателната обратна връзка и в целевата тъкан се кумулира PPIX. В присъствието на видима светлина, флуоресценцията на PPIX (фотодинамичен ефект) в определени целеви тъкани може да се използва за фотодинамична диагноза.

Фармакодинамични ефекти

Системното приложение на 5-ALA води до претоварване на клетъчния метаболизъм на порфирина и натрупване на PPIX в различни епителни и ракови тъкани. За злокачествената глиомна тъкан (СЗО – степен III и IV, напр., мултиформен глиобластом, глиосарком или анапластичен астробластом) също е доказано, че синтезира и натрупва порфирини в отговор на прилагането на 5-ALA. Концентрацията на PPIX в бялото вещество е значително по-ниска, отколкото в кората и тумора. Заобикалящата тумора тъкан и здравия мозък също може да бъдат засегнати. Предизвиканото от 5-ALA образуване на PPIX, обаче, е значително по-високо в злокачествената тъкан, отколкото в здравия мозък.

За разлика от това, при нискостепенните тумори (СЗО – степен I и II, напр. медулобластом, олигодендроглиом) не се наблюдава флуоресценция след въвеждане на активното вещество. Метастазите в мозъка показват променлива флуоресценция или не показват такава.

Феноменът на натрупване на PPIX в злокачествените глиоми от степен III и IV по СЗО може да се обясни с по-високото натрупване на 5-ALA в туморната тъкан или с изменения начин на експресия или активност на ензимите (напр. ферохелатаза), участващи в биосинтеза на хемоглобин в туморните клетки. Обясненията за по-високото натрупване на 5-ALA включват нарушена кръвно-мозъчна бариера, повишена неоваскуларизация и свръхекспресия на мембранните транспортери в глиомната тъкан.

При възбуждане със синя светлина ($\lambda=400-410$ nm) PPIX става силно флуоресцентен (пик при $\lambda=635$ nm) и може да бъде визуализиран със стандартен неврохирургически микроскоп след съответни модификации.

Излъчването на флуоресценция може да бъде класифицирано като интензивна (стабилна) червена флуоресценция (съответства на жизнената, плътна туморна тъкан) и неясна розова флуоресценция (съответства на инфилтриращите туморни клетки), докато нормалната мозъчна тъкан, в която няма увеличени нива на PPIX, отразява синьовиолетовата светлина и изглежда синя.

Клинична ефикасност и безопасност

При проучване фаза I/II, включващо 21 пациенти, се установява връзка доза-ефикасност между нивата на дозите и степента и качеството на флуоресценцията в сърцевината на тумора: по-високите дози 5-ALA засилват качеството на флуоресценцията и степента на флуоресценция на сърцевината на тумора в сравнение с демаркацията на сърцевината на тумора при стандартно осветяване с монотонна, постоянна бяла светлина. Най-високата доза (20 mg/kg телесно тегло) е определена като най-ефикасна.

Установена е положителна прогнозна стойност на тъканната флуоресценция от 84,8% (90% ДИ: 70,7%-93,8%). Тази стойност се определя като брой пациенти на сто с положителна идентификация на туморните клетки при всички биопсии, взети от зони със слаба и силна флуоресценция. Положителната прогнозна стойност на силната флуоресценция е по-висока (100,0%; 90% ДИ: 91,1%-100,0%), отколкото на слабата флуоресценция (83,3%; 90% ДИ: 68,1%-93,2%). Резултатите се основават на изпитване фаза II, включващо 33 пациенти, които получават 5-ALA HCl в доза 20 mg/kg телесно тегло.

Произтичащата флуоресценция се използва като интраоперативен маркер за злокачествената глиомна тъкан с цел подобряване на хирургическата резекция на тези тумори.

При изпитване фаза III 349 пациенти със съмнение за злокачествен глиом, подлежащи на пълна резекция на засилващия контраста тумор, са рандомизирани към направлявана от флуоресценция резекция след прилагане на 20 mg/kg телесно тегло 5-ALA HCl или към конвенционална резекция под бяла светлина. Засилващият контраста тумор е резециран при 64% от пациентите в експерименталната група спрямо 38% в контролната група ($p<0,0001$). При прегледа шест месеца след резекцията на тумора 20,5% от третираните с 5-ALA пациенти и 11% от пациентите, подложени на стандартната хирургична техника, са живи на шестмесечния преглед без прогресия. Разликата е статистически значима при използване на теста хи-квадрат ($p=0,015$).

При това проучване не се установява значително увеличаване на общата преживяемост, но то няма възможността да улавя такава разлика.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Този лекарствен продукт има добра разтворимост във водни разтвори. След поглъщане самата 5-ALA не флуоресцира, а се поема от туморната тъкан (вж. точка 5.1) и вътреклетъчно се метаболизира до флуоресцентни порфирины, преди всичко до PPIX.

Абсорбция

Като разтвор за пиене 5-ALA се резорбира бързо и напълно, като пикови плазмени нива на 5-ALA се достигат 0,5-2 часа след пероралното приложение на 20 mg/kg телесно тегло. Плазмените нива се връщат до изходните стойности 24 часа след прилагането на перорална доза 20 mg/kg телесно тегло. Влиянието на храната не е изследвано, тъй като този лекарствен продукт обичайно се приема на гладно преди въвеждане в анестезия.

Разпределение и биотрансформация

5-ALA се поема предимно от черния дроб, бъбреците, ендотела и кожата, както и от злокачествените глиоми (степен III и IV по СЗО) и се метаболизира до флуоресцентен PPIX. Максималното плазмено ниво на PPIX се достига четири часа след перорално приложение на 20 mg/kg телесно тегло 5-ALA HCl. Плазмените нива на PPIX бързо се понижават през следващите 20 часа и 48 часа след прилагането вече не могат да бъдат установени. При препоръчаната перорална доза от 20 mg/kg телесно тегло съотношението между флуоресценцията на тумора и на нормалната мозъчна тъкан обикновено е голямо и дава ярък контраст за визуализиране на туморната тъкан под синьовиолетова светлина в продължение най-малко на 9 часа.

Освен при туморната тъкан слаба флуоресценция се съобщава и при хороидалния плексус. 5-ALA се поема и метаболизира до PPIX и от други тъкани, напр. черния дроб, бъбреците и кожата (вж. точка 4.4). Не е установено свързване на 5-ALA с плазмените протеини.

Елиминиране

5-ALA се елиминира бързо с терминален полуживот 1-3 часа. Приблизително 30% от перорално приложената доза от 20 mg/kg телесно тегло се излъчва в непроменен вид с урината в рамките на 12 часа.

Линейност/нелинейност

Съществува дозова зависимост между AUC_{0-inf} на концентрациите на 5-ALA и различните перорални дози от този лекарствен продукт.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на 5-ALA при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е проучвана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Стандартни опити за лекарствена безопасност са извършени, при защита от светлина, върху мишки, плъхове и кучета. Приложението на 5-ALA не повлиява функцията на стомашно-чревната и централната нервна система. Леко повишение на салурезата не може да бъде изключено.

Еднократното прилагане на високи дози 5-ALA при мишки или плъхове води до неспецифични находки на непоносимост без макроскопски отклонения или признаци на късна токсичност. Проучванията за токсичност при многократно приложение, извършени при плъхове и кучета, показват дозозависими нежелани лекарствени реакции, които предизвикват промени в хистологичния строеж на жлъчните канали (необратими в рамките на 14-дневен период на възстановяване), преходно повишаване на трансаминазите, LDH, общия билирубин, общия холестерол, креатинина, уреята и повръщане (единствено при кучета). Признаци на системна токсичност (сърдечно-съдови и дихателни параметри) се проявяват при по-високи дози при анестезираните кучета: при 45 mg/kg телесно тегло, приложени интравенозно, се отбелязва леко повишаване на периферното артериално кръвно налягане и на систолното налягане в лявата камера. Пет минути след въвеждането, отново се достигат изходните стойности. Наблюдаваните сърдечно-съдови ефекти се считат за свързани с интравенозния път на въвеждане.

Фототоксичността, наблюдавана след третиране с 5-ALA *in vitro* и *in vivo*, очевидно е тясно свързана с дозо- и времезависимото предизвикване на синтез на PPIX в облъчените клетки или тъкани. Наблюдавани са разрушаване на мастните клетки, огнищна некроза на епидермиса с преходно остро възпаление и дифузни реактивни промени в кератоцитите, както и преходен вторичен едем и възпаление на дермиса. Изложената на светлина кожа се възстановява напълно с изключение на персистиращото намаляване в броя на космените фоликули. Затова се препоръчват общи мерки за защита на очите и кожата от светлина в рамките най-малко на 24 часа след прилагане на този лекарствен продукт.

Въпреки че не са провеждани основни проучвания за влиянието на 5-ALA върху репродуктивността и развитието, може да се заключи, че индуцираният от 5-ALA синтез на порфирины може да доведе до ембриотоксично действие при ембриони на мишки, плъхове и пилета, единствено при условие, че същевременно са пряко изложени на светлина. Следователно този лекарствен продукт не трябва да се прилага при бременни жени. Еднократното третиране на плъхове със свръхдоза 5-ALA уврежда обратимо фертилитета при мъжките в продължение на две седмици след приложението.

По-голямата част от извършените на тъмно проучвания за генотоксичност не показват генотоксичен потенциал на 5-ALA. Съединението потенциално предизвиква фотогенотоксичност след последващо облъчване или излагане на светлина, което очевидно е свързано с индуцирането на синтез на порфирины. Дългосрочни *in vivo* проучвания за канцерогенност не са провеждани. Но като се има предвид терапевтичното показание, еднократното перорално третиране с 5-ALA не може да бъде свързано със сериозен потенциален канцерогенен риск.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка

3 години

Приготвен разтвор

Приготвеният разтвор е физически и химически стабилен в продължение на 24 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от безцветно стъкло тип I, със запушалка от бутилов каучук, съдържаща 1,5 g прах за разтваряне в 50 ml питейна вода.

Видове опаковки: 1, 2 и 10 бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пероралният разтвор се приготвя чрез разтваряне на праха от една бутилка с 50 ml питейна вода. Една бутилка Gliolan 30 mg/ml прах за перорален разтвор, разтворен с 50 ml питейна вода, съответства на обща доза 1 500 mg 5-аминолевулинова киселина хидрохлорид (5-ALA HCl). Готовият разтвор представлява бистра и безцветна до леко жълтеникава течност.

Gliolan е само за еднократна употреба и всяко количество, останало след първоначалната употреба, трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Германия
тел.: + 49 4103 8006 0
факс: +49 4103 8006 100

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/413/001–003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 септември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 12 септември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Gliolan трябва да се използва единствено от неврохирурзи, преминали курс на обучение в съответствие с долупосочените стандарти:

Притежателят на разрешението за употреба, съгласувано с компетентните органи на държавите членки, преди пускането на пазара трябва да проведе:

– Курс за обучение на неврохирурзи, насочен към свеждане на риска до минимум и подпомагане безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт. Курсът на обучение ще се провежда в одобрени центрове за обучение от квалифицирани преподаватели. Този курс ще обхваща мерките, които имат за цел свеждане до минимум на нежеланите събития, свързани с направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична намеса (особено сериозните неврологични нежелани събития), чрез съответно обучение относно:

- а) Теория и основни принципи на направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична техника и на резекцията на злокачествен глиом, включително методите за разпознаване на сензомоторните зони;
- б) Указания на място относно използването на флуоресцентен микроскоп, включително затрудненията и разпознаването на проблеми;
- в) Разграничаване интензитета на флуоресценция, поддържане на безопасно разстояние от сензомоторните зони и т.н.
- г) Практиката на направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична техника (включително участие в направлявана от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична намеса в операционната при най-малко един клиничен случай, с указания на място, относно използването на микроскопа или демонстрация чрез видеоматериал на направлявана от флуоресценция резекция);
- д) Съвременното разбиране за ползите и рисковете от циторедуктивната хирургия при лечението на пациенти със злокачествени глиоми;
- е) Теоретичните основи на натрупването на порфирин в злокачествените глиоми;
- ж) Техническите принципи, стоящи зад направляваните от флуоресценция резекции при използване на Gliolan;
- з) Как да се определят подходящите кандидати за направлявани от флуоресценция резекции при използване на Gliolan;
- и) Как да се прилага Gliolan в точната дозировка и в точното време на въвеждане, и да се разбере важноста на едновременното приложение на кортикостероиди;
- й) Как да се разпознават пациентите, при които има риск от неврологични дефицити при направлявани от флуоресценция резекции при използване на Gliolan, като се обърне специално внимание на афазии и останалите критични огнищни дефицити;
- к) Техники за намаляване на риска по време на операцията (микрохирургична техника, неврофизиологично мониториране, избор на подход) и как да се прилагат;
- л) Как да се разпознава подлежащата на резекция флуоресценция посредством практическо упражнение с микроскопа в операционната;
- м) Ползите и рисковете от направляваните от флуоресценция резекции при използване на Gliolan;

Минималните изисквания към квалифицирания преподавател са:

- Сертификация за неврохирург, издадена от съответен орган съгласно местните и националните изисквания;
- Успешно предишно участие в курс за обучение или еквивалентен курс по време на изпитването фаза III;
- Опит в направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична техника при най-малко 20 клинични случая.

Минималните изисквания към квалифицирания център за обучение са:

- Микроскоп, модифициран за работа при направлявана от флуоресценция резекция;
- Достатъчна натовареност с клинични случаи (най-малко 10 пациенти годишно) на злокачествени глиоми (степен III и IV по СЗО);
- Неврофизиологична техника за мониториране при хирургия в областта на сензомоторните зони на мозъка.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glolan 30 mg/ml прах за перорален разтвор
5 аминоклевулинова киселина хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една бутилка съдържа 1,17 g 5 аминоклевулинова киселина, еквивалентни на 1,5 g 5 аминоклевулинова киселина хидрохлорид (5-ALA HCl).

Един ml от приготвения разтвор съдържа 23,4 mg 5 аминоклевулинова киселина, еквивалентни на 30 mg 5 аминоклевулинова киселина хидрохлорид (5-ALA HCl).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорален разтвор

1 бутилка
2 бутилки
10 бутилки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност на приготвения разтвор: 24 часа при 25°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Бутилка за еднократна употреба – изхвърлете съдържанието, останало след първоначалната употреба.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glolan 30 mg/ml прах за перорален разтвор
5 аминолевулинова киселина хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една бутилка съдържа 1,17 g 5 аминолевулинова киселина, еквивалентни на 1,5 g
5 аминолевулинова киселина хидрохлорид (5-ALA HCl).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Бутилка за еднократна употреба – изхвърлете съдържанието, останало след първоначалната употреба.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

medac GmbH

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Gliolan 30 mg/ml прах за перорален разтвор 5 аминолевулинова киселина хидрохлорид

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Gliolan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Gliolan
3. Как да приемате Gliolan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gliolan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Gliolan и за какво се използва

Gliolan се използва за получаване на ясен зрителен образ на определени мозъчни тумори (наречени злокачествена глиома) по време на операция на тумора.

Gliolan съдържа вещество, наречено аминолевулинова киселина (5-ALA). 5-ALA се натрупва преимуществено в туморни клетки, където се трансформира в друго сходно вещество. Ако туморът след това бъде изложен на синя светлина, това ново вещество излъчва червено-виолетова светлина, която улеснява по-доброто разграничаване на нормалната тъкан и туморната тъкан. Това улеснява хирурга да отстрани тумора, като щади здравите тъкани.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Gliolan

Не приемайте Gliolan

- ако сте алергични към 5-ALA или към порфирины;
- в случай на известни или подозирани остри или хронични типове порфирия (т.е. наследствени или придобити нарушения на определени ензими от веригата за синтез на червения кръвен пигмент);
- в случай на известна или подозирана бременност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Gliolan.

- 24 часа след прилагане на това лекарство **предпазвайте очите и кожата от източници на силна светлина** (например пряка слънчева светлина или ярка светлина в помещението).
- Ако имате **сърдечно заболяване** или сте имали сърдечно заболяване в миналото, трябва да уведомите Вашия лекар. В този случай това лекарство трябва да се използва с повишено внимание, тъй като Вашето кръвно налягане може да се понижи.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с нарушена функция на черния дроб или бъбреците. Затова при такива пациенти това лекарство трябва да се използва с повишено внимание.

Старческа възраст

Няма специални указания за употреба при пациенти в старческа възраст с нормална функция на органите.

Деца и юноши (< 18 години)

Няма опит с Gliolan при деца и юноши. Затова лекарството не се препоръчва при тази възрастова група.

Други лекарства и Gliolan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, по-специално лекарства, които могат да предизвикват кожни проблеми при излагане на кожата на интензивна светлина (например някои видове лекарства, наречени антибиотици), включително и такива, отпускани без рецепта (например екстракти от жълт кантарион).

Съобщен е един случай на тежко слънчево изгаряне, продължило 5 дни, при пациент след прием на това лекарство и екстракт от жълт кантарион. Не трябва да приемате такива продукти до 2 седмици след като сте приемали Gliolan.

В рамките на 24 часа след прием на Gliolan избягвайте други лекарства, които могат да увредят черния дроб.

Gliolan с храна и напитки

Това лекарство обичайно се употребява еднократно, а именно 2-4 часа преди анестезия за операция при определени тумори на мозъка, наречени злокачествени глиоми. Най-малко 6 часа преди анестезия не трябва да пиете или да ядете.

Бременност и кърмене

Бременност

Не е известно дали Gliolan уврежда нероденото дете. Не използвайте това лекарство, ако сте бременна.

Кърмене

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Майките кърмачки не трябва да кърмят 24 часа след лечение с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство само по себе си не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Gliolan

Това лекарство представлява прах, който преди употреба трябва първо да се смеси с питейна вода. Това винаги се извършва от фармацевт или медицинска сестра, а не от Вас. Обичайната доза е 20 mg 5-ALA HCl на килограм телесно тегло. Фармацевтът или медицинската сестра ще изчисли точната доза, от която се нуждаете, и количеството разтвор (в ml), което трябва да изпиете. Вие трябва да изпиете приготвения разтвор през устата 2-4 часа преди анестезия.

Ако анестезията/операцията се забави с няколко часа, не трябва да се дават допълнителни дози от това лекарство. Ако операцията се забави с един или повече дни, 2-4 часа преди анестезия може да се приеме друга доза от лекарството.

Ако сте приели повече от необходимата доза Gliolan

В случай че сте приели повече Gliolan, отколкото трябва, Вашият лекар ще вземе решение за необходимите мерки за избягване на проблеми, включително достатъчна защита от силна светлина (например пряка слънчева светлина).

Ако сте пропуснали да приемете Gliolan

Това лекарство се дава еднократно единствено в деня на операцията, 2-4 часа преди началото на анестезията. Ако сте пропуснали да приемете това лекарство в този интервал, не се препоръчва да го приемате точно преди началото на анестезията. В този случай анестезията и операцията трябва да се отложат най-малко с 2 часа, ако е възможно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции включват леки промени в броя на кръвните клетки (червени и бели кръвни клетки, тромбоцити), нарушения, които засягат нервната система (неврологични нарушения) като частична парализа на една страна на тялото (хемипареза) и кръвни съсиреци, които могат да запушат кръвоносни съдове (тромбоемболия). Други често наблюдавани нежелани реакции са повръщане, гадене и леко повишаване на някои ензими (трансаминази, γ -GT, амилаза) или на билирубина (жлъчен пигмент, произвеждан от черния дроб чрез разграждане на червения кръвен пигмент) в кръвта.

Говорете с Вашия лекар незабавно, ако имате някакви оплаквания.

Нежеланите реакции се разделят на следните две категории:

- незабавни нежелани реакции след приемане на Gliolan и преди анестезия
- комбинирани нежелани реакции на Gliolan, анестезия и резекция на тумор.

След приема на Gliolan и преди началото на анестезия могат да възникнат следните нежелани реакции:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

гадене, понижаване на кръвното налягане (хипотония), кожни реакции (например обрив, който прилича на слънчево изгаряне).

В комбинация с анестезия и отстраняване на тумор могат да възникнат допълнителни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

леки промени в броя на кръвните клетки (червени и бели кръвни клетки, тромбоцити) и леко повишаване на някои ензими (трансаминази, γ -GT, амилаза) или билирубина (жлъчен пигмент, произвеждан в черния дроб чрез разграждане на червения кръвен пигмент) в кръвта. Пикът на тези промени в лабораторните показатели е между 7 и 14 дни след операцията и ще отзвучат напълно в рамките на няколко седмици. Обичайно, при възникване на тези промени, няма да получите никакви симптоми.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

гадене, повръщане, нарушения, които засягат нервната система (неврологични нарушения) като частична парализа на едната страна на тялото (хемипареза), пълна или частична загуба на способността за употреба или разбиране на езика (афазия), гърчове (конвулсии) и слепота за половината от зрителното поле на едното или двете очи

(хемиянопсия) и кръвни съсиреци, които могат да запушат кръвоносни съдове (тромбоемболия).

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

понижаване на кръвното налягане (хипотония), оток на мозъка (мозъчен едем).

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10000 души) или с

неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

намаляване на усещането Ви за допир (хипестезия) и меки или воднисти изпражнения (диария).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Gliolan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвеният разтвор е физически и химически стабилен в продължение на 24 часа при 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Gliolan

Активното вещество е 5 аминоклевулинова киселина хидрохлорид (5-ALA HCl). Една бутилка съдържа 1,17 g 5 аминоклевулинова киселина (5-ALA), еквивалентни на 1,5 g 5-ALA HCl.

Един ml от приготвения разтвор съдържа 23,4 mg 5-ALA, еквивалентни на 30 mg 5-ALA HCl.

Как изглежда Gliolan и какво съдържа опаковката

Това лекарство е прах за перорален разтвор. Прахът представлява бяла до почти бяла компактна маса. Приготвеният разтвор представлява бистра и безцветна до леко жълтеникава течност.

Gliolan се предлага в стъклена бутилка в опаковки от 1, 2 и 10 бутилки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Германия

тел.: + 49 4103 8006 0
факс: + 49 4103 8006 100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ИЗПЪЛНЯВАТ ОТ
ДЪРЖАВИТЕ ЧЛЕНКИ**

УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ИЗПЪЛНЯВАТ ОТ ДЪРЖАВИТЕ ЧЛЕНКИ

Държавите членки трябва да гарантират, че всички условия или ограничения за безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт, описани по-долу са изпълнени:

Gliolan трябва да се използва единствено от неврохирурзи, преминали курс на обучение в съответствие с долупосочените стандарти:

Притежателят на разрешението за употреба, съгласувано с компетентните органи на държавите членки, преди пускането на пазара трябва да проведе:

- Курс за обучение на неврохирурзи, насочен към свеждане на риска до минимум и подпомагане безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт. Курсът на обучение ще се провежда в одобрени центрове за обучение от квалифицирани преподаватели. Този курс ще обхваща мерките, които имат за цел свеждане до минимум на нежеланите събития, свързани с направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична намеса (особено сериозните неврологични нежелани събития), чрез съответно обучение относно:
 - а) Теория и основни принципи на направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична техника и на резекцията на злокачествен глиом, включително методите за разпознаване на сензомоторните зони;
 - б) Указания на място относно използването на флуоресцентен микроскоп, включително затрудненията и разпознаването на проблеми;
 - в) Разграничаване интензитета на флуоресценция, поддържане на безопасно разстояние от сензомоторните зони и т.н.
 - г) Практиката на направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична техника (включително в направлявана от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична намеса в операционната при най-малко един клиничен случай, с указания на място, относно използването на микроскопа или демонстрация чрез видеоматериал на направлявана от флуоресценция резекция);
 - д) Съвременното разбиране за ползите и рисковете от циторедуктивната хирургия при лечението на пациенти със злокачествени глиоми;
 - е) Теоретичните основи на натрупването на порфирин в злокачествените глиоми;
 - ж) Техническите принципи, стоящи зад направляваните от флуоресценция резекции при използване на Gliolan;
 - з) Как да се определят подходящите кандидати за направлявани от флуоресценция резекции при използване на Gliolan;
 - и) Как да се прилага Gliolan в точната дозировка и в точното време на въвеждане и да се разбере важността на едновременното приложение на кортикостероиди;
 - й) Как да се разпознават пациентите, при които има риск от неврологични дефицити при направлявани от флуоресценция резекции при използване на Gliolan, като се обърне специално внимание на афазите и останалите критични огнищни дефицити;
 - к) Техники за намаляване на риска по време на операцията (микрохирургична техника, неврофизиологично мониториране, избор на подход) и как да се прилагат;
 - л) Как да се разпознава подлежащата на резекция флуоресценция посредством практическо упражнение с микроскопа в операционната;
 - м) Ползите и рисковете от направляваните от флуоресценция резекции при използване на Gliolan.

Минималните изисквания към квалифицирания преподавател са:

- Сертификация за неврохирург, издадена от съответен орган съгласно местните и националните изисквания;

- Успешно предишно участие в курс за обучение или еквивалентен курс по време на изпитването фаза III;
- Опит в направляваната от флуоресценция, предизвикана от Gliolan, хирургична техника при най-малко 20 клинични случая.

Минималните изисквания към квалификацията за обучение са:

- Микроскоп, модифициран за работа при направлявана от флуоресценция резекция;
- Достатъчна натовареност с клинични случаи (най-малко 10 пациенти годишно) на злокачествени глиоми (степен III и IV по СЗО);
- Неврофизиологична техника за мониториране при хирургия в областта на сензомоторните зони на мозъка.