

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gliolan 30 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φιάλη περιέχει 1,17 g 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA), που αντιστοιχούν σε 1,5 g υδροχλωρικού 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA HCl).

Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 23,4 mg 5-ALA, που αντιστοιχούν σε 30 mg 5-ALA HCl.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι σε μορφή λευκού έως υπόλευκου πλακούντα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Gliolan ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την απεικόνιση κακοήθους ιστού κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης κακοήθους γλοιώματος (βαθμού III και IV σύμφωνα με την ΠΟΥ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από έμπειρους νευροχειρουργούς ειδικούς στις επεμβάσεις κακοήθων γλοιωμάτων και με εις βάθος γνώση της λειτουργικής ανατομίας του εγκεφάλου οι οποίοι έχουν παρακολουθήσει και συμπληρώσει εκπαίδευση στη χειρουργική με φθορίζουσα καθοδήγηση.

Δοσολογία

Η δόση που συνιστάται είναι 20 mg 5-ALA HCl ανά κιλό σωματικού βάρους.

Ο συνολικός αριθμός φιαλών που απαιτούνται για την επίτευξη της προβλεπόμενης δόσης για τον κάθε ασθενή μπορεί να καθοριστεί σύμφωνα με την εξίσωση παρακάτω (με στρογγυλοποίηση στην πλησιέστερη ολόκληρη φιάλη):

$$\text{Αριθμός φιαλών} = \frac{\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)}}{75 \text{ kg/φιάλη}}$$

Ο όγκος χορήγησης που απαιτείται για την επίτευξη της προβλεπόμενης δόσης για τον κάθε ασθενή μπορεί να υπολογιστεί σύμφωνα με την εξίσωση παρακάτω:

$$\text{Όγκος χορήγησης (ml)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί δοκιμές σε ασθενείς με κλινικώς συναφή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες οδηγίες για χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς με κανονική λειτουργία οργάνων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gliolan σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα πρέπει να χορηγείται από του στόματος τρεις ώρες (φάσμα 2-4 ωρών) πριν από την αναισθησία. Η χρήση του 5-ALA υπό συνθήκες διαφορετικές από εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές ενέχουν έναν απροσδιόριστο κίνδυνο.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή στις πορφυρίνες.
- Οξείες ή χρόνιοι τύποι πορφυρίας.
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πρόκληση φθορισμού του εγκεφαλικού ιστού με 5-ALA δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την υποκείμενη νευρολογική λειτουργία του ιστού. Συνεπώς η απόφαση για εκτομή του φθοριζόμενου ιστού θα πρέπει να σταθμιστεί προσεκτικά έναντι της νευρολογικής λειτουργίας του φθοριζόμενου ιστού.

Πρέπει να ασκηθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με όγκο άμεσα γειτνιάζοντα σε μια σημαντική νευρολογική λειτουργία και προϋπάρχοντα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα (π.χ. αφασία, διαταραχές της οράσεως και πάρεση) που δεν βελτιώνονται με θεραπευτική αγωγή κορτικοστεροειδών. Η εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση στους ασθενείς αυτούς έχει βρεθεί ότι επιβάλλει υψηλότερο κίνδυνο κρίσιμων νευρολογικών ελλειμμάτων. Θα πρέπει να τηρείται ασφαλής απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστού από τις φλοιώδεις περιοχές κρίσιμης σημασίας και τις υποφλοιώδεις δομές ανεξαρτήτως του βαθμού φθορισμού.

Σε όλους τους ασθενείς με όγκο στην περιοχή μιας σημαντικής νευρολογικής λειτουργίας, θα πρέπει να λαμβάνονται είτε προ- είτε μετεγχειρητικά μέτρα για τον εντοπισμό εκείνης της λειτουργίας που είναι συναφής με τον όγκο προκειμένου να διατηρούνται αποστάσεις ασφαλείας.

Μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, η έκθεση των ματιών και του δέρματος σε ισχυρές πηγές φωτός (π.χ. φωτισμός χειρουργείου, άμεσο ηλιακό φως ή έντονα εστιασμένος εσωτερικός φωτισμός) θα πρέπει να αποφεύγεται για 24 ώρες.

Η συγχορήγηση με άλλες δυνητικώς φωτοτοξικές ουσίες (π.χ. τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, φθοριοκινολόνες, εκχυλίσματα υπερίκινης) θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Εντός 24 ωρών μετά τη χορήγηση, θα πρέπει να αποφεύγονται και άλλα δυνητικώς ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθότι εκθέσεις στη βιβλιογραφία έχουν δείξει μειωμένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, μειωμένη συστολική και διαστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας καθώς και μειωμένη πνευμονική αγγειακή αντίσταση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ασθενείς δεν πρέπει να εκτίθενται σε οποιονδήποτε παράγοντα φωτοευαισθητοποίησης για μέχρι και 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Gliolan.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου στοιχεία ή υπάρχει περιορισμένη ποσότητα στοιχείων από τη χρήση του 5-ALA σε έγκυες γυναίκες. Κάποιες περιορισμένες μελέτες σε ζώα υποδηλούν εμβρυοτοξική δραστηριότητα του 5-ALA συν έκθεση στο φως (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το 5-ALA ή ο μεταβολίτης του, η πρωτοπορφυρίνη IX (PPIX), απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η έκκριση του 5-ALA ή του PPIX στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Η γαλουχία θα πρέπει να διακοπεί για 24 ώρες μετά τη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του 5-ALA στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται, η ίδια η θεραπεία θα έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη των χαρακτηριστικών ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για εκτομή γλοιωμάτων με φθορίζουσα καθοδήγηση χωρίζονται στις ακόλουθες δύο κατηγορίες:

- Άμεσες αντιδράσεις που παρουσιάζονται μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και πριν από την αναισθησία (=ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται ειδικά με τη δραστική ουσία)
- Συνδυασμένες ενέργειες του 5-ALA, της αναισθησίας, και της εκτομής όγκου (=ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την επέμβαση).

Στις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται αναιμία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση, νευρολογικές διαταραχές και θρομβοεμβολή. Περαιτέρω συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι έμετος, ναυτία, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση και αυξημένη αμυλάση αίματος.

Πινακοποιημένη σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται ειδικά με τη δραστική ουσία

Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές: ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές: αντίδραση φωτοευαισθησίας, φωτοδερμάτωση

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται ειδικά με την επέμβαση

Ο βαθμός και η συχνότητα των νευρολογικών ανεπιθύμητων επιδράσεων που σχετίζονται με την επέμβαση εξαρτάται από τη θέση του όγκου εγκεφάλου και το βαθμό εκτομής ιστού όγκου που βρίσκεται στις κρίσιμης σημασίας περιοχές του εγκεφάλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: νευρολογικές διαταραχές (π.χ. ημιπάρεση, αφασία, σπασμοί, ημιανοψία) Όχι συχνές: εγκεφαλικό οίδημα Πολύ σπάνιες: υπαισθησία
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: υπόταση
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές: θρομβοεμβολή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: έμετος, ναυτία Πολύ σπάνιες: διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές: αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένη αμυλάση αίματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μια δοκιμή ενός σκέλους στην οποία συμμετείχαν 21 υγιείς άντρες εθελοντές, μπορούσε να προκληθεί δερματικό ερύθημα με άμεση έκθεση σε φως UVA μέχρι 24 ώρες μετά την από του στόματος εφαρμογή 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl. Αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη φαρμακευτική ενέργεια ήπια ναυτία σε 1 από τους 21 εθελοντές.

Σε μια άλλη μονοκεντρική δοκιμή, 21 ασθενείς με κακοήθες γλοιώμα έλαβαν 0,2, 2, ή 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl και στη συνέχεια ακολούθησε εκτομή όγκου με φθορίζουσα καθοδήγηση. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στη δοκιμή αυτή ήταν ένα περιστατικό ήπιου ηλιακού εγκαύματος που παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή στον οποίο χορηγήθηκε θεραπεία με την υψηλότερη δόση.

Σε μια δοκιμή ενός σκέλους στην οποία συμμετείχαν 36 ασθενείς με κακοήθες γλοιώμα, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις σε 4 ασθενείς (ήπια διάρροια σε έναν ασθενή, μέτρια υπαισθησία σε έναν άλλον ασθενή, μέτρια ρίγη σε έναν άλλον ασθενή και αρτηριακή υπόταση 30 λεπτά μετά την εφαρμογή του 5-ALA HCl σε έναν άλλον ασθενή). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το φαρμακευτικό προϊόν σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους και υπέστησαν εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 28 ημέρες.

Σε μια συγκριτική, μη τυφλή φάσης III δοκιμή (MC-ALS.3/GLI), 201 ασθενείς με κακοήθη γλοιώματα έλαβαν 5-ALA HCl σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους και 176 από αυτούς τους ασθενείς υπέστησαν εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση και επακόλουθη ακτινοθεραπεία. Στους 173 ασθενείς έγινε συνήθης εκτομή χωρίς τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και στη συνέχεια ακολούθησε ακτινοθεραπεία. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν τουλάχιστον 180 μέρες μετά τη χορήγηση. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν τουλάχιστον πιθανώς σχετικές σε 2/201 (1,0%) ασθενείς: ήπιος έμετος 48 ώρες μετά την εγχείρηση, και ήπια φωτοευαισθησία 48 ώρες μετά την εγχείρηση δοκιμής. Ένας άλλος ασθενής τυχαίως έλαβε υπερδοσολογία του φαρμακευτικού

προϊόντος (3000 mg αντί 1580 mg). Η αναπνευστική ανεπάρκεια που αναφέρθηκε στον ασθενή αυτό, αντιμετωπίστηκε με προσαρμογή του αερισμού και παρήλθε πλήρως. Μια πιο έντονη παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων χωρίς κλινικά συμπτώματα παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με 5-ALA. Μέγιστες τιμές παρουσιάστηκαν μεταξύ 7 και 14 ημερών μετά τη χορήγηση. Αυξημένα επίπεδα αμιλάσης, ολικής χολερυθρίνης, και λευκοκυττάρων αλλά μειωμένα επίπεδα θρομβοκυττάρων και ερυθροκυττάρων παρατηρήθηκαν, ωστόσο οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής, ένας 63-χρονος ασθενής με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο έλαβε εξ απορροεξίας υπερδοσολογία 5-ALA HCl (3000 mg αντί 1580 mg). Κατά τη διάρκεια της επέμβασης ανάπτυξε αναπνευστική ανεπάρκεια που αντιμετωπίστηκε με την προσαρμογή του αερισμού. Μετά την εγχείρηση ο ασθενής επίσης εμφάνισε ερύθημα προσώπου. Αναφέρθηκε ότι ο ασθενής είχε εκτεθεί σε περισσότερο φως από τα επιτρεπόμενα επίπεδα που καθορίζονται στη δοκιμή. Η αναπνευστική ανεπάρκεια και το ερύθημα παρήλθαν πλήρως.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρασχεθούν υποστηρικτικά μέτρα ανάλογα με τις ανάγκες, περιλαμβανομένης επαρκούς προστασίας από ισχυρές πηγές φωτός (π.χ. άμεσο ηλιακό φως).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ευαισθητοποιητές που χρησιμοποιούνται σε φωτοδυναμική θεραπεία, κωδικός ATC: L01XD04

Μηχανισμός δράσης

Το 5-ALA είναι μια φυσική βιοχημική πρόδρομος ουσία της αίμης που μεταβολίζεται σε μια σειρά από ενζυματικές αντιδράσεις σε φθορίζουσες πορφυρίνες, ιδιαίτερα την PPIX. Η σύνθεση του 5-ALA ρυθμίζεται από μια ενδοκυτταρική δεξαμενή ελεύθερης αίμης μέσω μηχανισμού αρνητικής. Η χορήγηση πλεονάζοντος εξωγενούς 5-ALA αποφεύγει τον έλεγχο αρνητικής ανάδρασης και προκύπτει συσσώρευση PPIX στον ιστό στόχο. Με την παρουσία ορατού φωτός, ο φθορισμός του PPIX (φωτοδυναμική επίδραση) σε ορισμένους ιστούς στόχους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για φωτοδυναμική διάγνωση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η συστηματική χορήγηση του 5-ALA οδηγεί σε υπερφόρτιση του μεταβολισμού της κυτταρικής πορφυρίνης και συσσώρευση του PPIX σε διάφορους επιθηλιακούς και καρκινικούς ιστούς. Ο ιστός κακοήθους γλοιώματος (βαθμού III και IV της ΠΟΥ, π.χ. πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, γλοιοσάρκωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα) έχει επίσης καταδειχθεί ότι συνθέτει και συσσωρεύει πορφυρίνες ως απάντηση στη χορήγηση του 5-ALA. Η συγκέντρωση του PPIX είναι σημαντικά χαμηλότερη στη λευκή ουσία παρά στον φλοιό και στον όγκο. Ο ιστός που περιβάλλει τον όγκο και ο φυσιολογικός εγκέφαλος μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Ωστόσο, ο σχηματισμός του PPIX που προκαλείται από το 5-ALA είναι σημαντικά ψηλότερος σε κακοήγη ιστό παρά σε φυσιολογικό εγκέφαλο.

Αντιθέτως, σε όγκους χαμηλότερου βαθμού (I και II της ΠΟΥ, π.χ. μυελοβλάστωμα, ολιγοδενδρογλοίωμα) δεν ήταν δυνατόν να παρατηρηθεί φθορισμός μετά την εφαρμογή της δραστικής ουσίας. Μεταστάσεις εγκεφάλου αποκάλυψαν μη σταθερό έως καθόλου φθορισμό.

Το φαινόμενο της συσσώρευσης του PPIX σε κακοήγη γλοιώματα βαθμού III και IV σύμφωνα με την ΠΟΥ μπορεί να εξηγηθούν με υψηλότερη πρόσληψη του 5-ALA στον ιστό του όγκου ή έναν αλλοιωμένο τύπο έκφρασης ή δραστηριότητας των ενζύμων (π.χ. φεροχληλατάση) που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της αιμοσφαιρίνης σε κύτταρα όγκων. Ανάμεσα στις εξηγήσεις για την μεγαλύτερη πρόσληψη του 5-ALA περιλαμβάνεται μια διαταραχή του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, αυξημένη νεοαγγείωση και η υπερέκφραση των μεμβρανικών μεταφορέων σε ιστό γλοιώματος.

Μετά τη διέγερση με κυανό φως ($\lambda=400-410$ nm), το PPIX είναι έντονα φθορίζον (μέγιστα στα $\lambda=635$ nm) και μπορεί να απεικονιστεί κατόπιν καταλλήλων τροποποιήσεων με σύνθετες μικροσκοπία νευροχειρουργικής.

Η εκτομή φθορισμού ταξινομείται ως έντονος (συμπαγής) ερυθρός φθορισμός (αντιστοιχεί σε ζωτικό, συμπαγή ιστό όγκου) και αμυδρά ροζ φθορισμός (αντιστοιχεί σε διηθητικά κύτταρα όγκου), ενώ ο φυσιολογικός ιστός εγκεφάλου χωρίς ενισχυμένα επίπεδα PPIX αντανακλά το ιώδες-κυανό φως και εμφανίζεται κυανός.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια δοκιμή φάσης I/II στην οποία συμμετείχαν 21 ασθενείς, ανιχνεύθηκε σχέση δόσης/αποτελεσματικότητας ανάμεσα στα δοσολογικά επίπεδα και τον βαθμό και ποιότητα φθορισμού στον πυρήνα του όγκου: υψηλότερες δόσεις του 5-ALA ενίσχυσαν την ποιότητα φθορισμού και το βαθμό φθορισμού του πυρήνα του όγκου σε σύγκριση με την οριοθέτηση του πυρήνα του όγκου υπό συνήθη λευκό φωτισμό με μονοτονικό μη προσπίπτοντα τρόπο. Η μεγαλύτερη δόση (20 mg/kg σωματικού βάρους) προσδιορίστηκε ως η πιο αποτελεσματική.

Ανεβρέθηκε θετική διαγνωστική αξία φθορισμού ιστού της τάξεως του 84,8 % (90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης: 70,7 %-93,8 %). Αυτή η αξία ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με θετικό εντοπισμό κυττάρων όγκων σε όλες τις βιοψίες που ελήφθησαν από περιοχές αδύνατου και ισχυρού φθορισμού. Η θετική διαγνωστική αξία ισχυρού φθορισμού ήταν υψηλότερη (100,0 %, 90 % ΔΕ: 91,1 %-100,0 %) σε σύγκριση με εκείνη του αδύνατου φθορισμού (83,3 % 90 % ΔΕ: 68,1 %-93,2 %). Τα αποτελέσματα βασίστηκαν σε δοκιμή φάσης II στην οποία συμμετείχαν 33 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε 5-ALA HCl σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους.

Ο προκύπτων φθορισμός χρησιμοποιήθηκε ως ενδοεγχειρητικός δείκτης ιστού κακοήθους γλοιώματος με σκοπό βελτίωσης της χειρουργικής εκτομής των όγκων αυτών.

Σε μια δοκιμή φάσης III στην οποία συμμετείχαν 349 ασθενείς με πιθανολογούμενο κακοήθες γλοίωμα το οποίο επιδεχόταν πλήρη εκτομή του όγκου με τεχνική αυξήσεως των αντιθέσεων, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση κατόπιν χορήγησης 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl ή σε συμβατική εκτομή υπό λευκό φως. Ο όγκος με τεχνική αυξήσεως των αντιθέσεων αφαιρέθηκε σε 64% των ασθενών στην πειραματική ομάδα σε σύγκριση με 38% στην ομάδα μαρτύρων ($p<0,0001$).

Κατά την επίσκεψη έξι μήνες μετά την εκτομή του όγκου, 20,5 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε 5-ALA και 11 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε συνήθη εγχείρηση επιβίωσαν κατά την επίσκεψη του εξαμήνου χωρίς εξέλιξη του όγκου. Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική χρησιμοποιώντας το στατιστικό έλεγχο του χ^2 ($p=0,015$).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην ολική επιβίωση στη δοκιμή αυτή, ωστόσο, δεν είχε ως στόχο την ανίχνευση μιας τέτοιας διαφοράς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν επιδεικνύει καλή διαλυτότητα σε υδατικά διαλύματα. Μετά την κατάποση, το ίδιο το 5 ALA δεν είναι φθορίζον αλλά προσλαμβάνεται από τον ιστό του όγκου (βλ. παράγραφο 5.1) και ενδοκυτταρικά μεταβολίζεται σε φθορίζουσες πορφυρίνες, κυρίως σε PPIX.

Απορρόφηση

Το 5-ALA ως πόσιμο διάλυμα απορροφάται ταχέως και πλήρως και μέγιστα επίπεδα 5-ALA στο πλάσμα επιτυγχάνονται 0,5-2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 20 mg/kg σωματικού βάρους. Τα επίπεδα πλάσματος επανέρχονται στις τιμές γραμμής βάσης 24 ώρες μετά τη χορήγηση μιας από του στόματος δόσης 20 mg/kg σωματικού βάρους. Η επίδραση του φαγητού δεν έχει διερευνηθεί γιατί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν γενικά χορηγείται με άδειο στομάχι πριν από την εισαγωγή αναισθησίας.

Κατανομή και βιομετασχηματισμός

Το 5-ALA προσλαμβάνεται κατά προτίμηση από το ήπαρ, τα νεφρά, το ενδοθήλιο και το δέρμα καθώς και από τα κακοήγη γλοιώματα (βαθμού III και IV της ΠΟΥ) και μεταβολίζεται στο φθορίζον PPIX. Τέσσερις ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl, επιτυγχάνονται μέγιστα επίπεδα PPIX στο πλάσμα. Τα επίπεδα PPIX πλάσματος μειώνονται ταχέως κατά τη διάρκεια των επακόλουθων 20 ωρών και δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμα 48 ώρες μετά τη χορήγηση. Στη συνιστώμενη από του στόματος δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους, οι αναλογίες φθορισμού όγκου προς φυσιολογικό εγκέφαλο είναι συνήθως ψηλές και προσφέρουν ευκρινή αντίθεση για οπτική απεικόνιση του ιστού του όγκου υπό ιώδες-κυανό φως για τουλάχιστον 9 ώρες.

Εκτός από τον ιστό όγκου, αναφέρθηκε ελαφρύς φθορισμός του χοροειδούς πλέγματος. Το 5-ALA προσλαμβάνεται επίσης και μεταβολίζεται σε PPIX από άλλους ιστούς, π.χ. ήπατος, νεφρών ή δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4). Η δέσμευση του 5-ALA στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι άγνωστη.

Αποβολή

Το 5-ALA αποβάλλεται ταχέως με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 1-3 ωρών. Περίπου 30 % μιας από του στόματος χορηγούμενης δόσης 20 mg/kg σωματικού βάρους εκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός 12 ωρών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Υπάρχει αναλογικότητα δόσης ανάμεσα στις τιμές AUC_{0-inf} του 5-ALA και τις διαφορές από του στόματος δόσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του 5-ALA σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Διενεργήθηκαν συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας υπό προστασία από έκθεση σε φως σε ποντικούς, επίμυες και σκύλους. Η χορήγηση του 5-ALA δεν επηρεάζει τη λειτουργία του γαστρεντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μια ελαφριά αύξηση της αποβολής ιόντων νατρίου και χλωρίου δια των ούρων δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η εφάπαξ χορήγηση υψηλών δόσεων 5-ALA σε ποντικούς ή επίμυες οδηγεί σε μη ειδικά ευρήματα δυσανεξίας χωρίς μακροσκοπικές ανωμαλίες ή σημεία καθυστερημένης τοξικότητας. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν σε επίμυες και σκύλους κατέδειξαν δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τις αλλαγές στην ιστολογία του χοληδόχου πόρου (μη αναστρέψιμες εντός περιόδου ανάρρωσης 14 ημερών), παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες, LDH, ολική χολερυθρίνη, ολική χοληστερόλη, κρεατινίνη, ουρία και έμετο (μόνο στους σκύλους). Σημεία συστηματικής τοξικότητας (καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παράμετροι) επήλθαν σε υψηλότερες δόσεις στον αναισθητοποιημένο σκύλο: σε δόση 45 mg/kg σωματικού βάρους ενδοφλεβίως καταγράφηκε ελαφρά μείωση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης και της

συστολικής αριστερής κοιλιακής πίεσης. Πέντε λεπτά μετά τη χορήγηση, επιτεύχθηκαν ξανά οι τιμές της γραμμής βάσης. Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν θεωρείται ότι σχετίζονται με την ενδοφλέβια οδό χορήγησης.

Η παρατηρηθείσα φωτοτοξικότητα μετά από αγωγή με 5-ALA *in vitro* και *in vivo* προφανώς σχετίζεται στενά με τη δοσοεξαρτώμενη και την χρονοεξαρτώμενη έναρξη της σύνθεσης του PPIX στα κύτταρα ή στους ιστούς που υπέστησαν ακτινοβολία. Παρατηρήθηκαν καταστροφή των σμηγματοροϊκών κυττάρων, εστιακή επιδερμική νέκρωση με παροδική οξεία φλεγμονή και διάχυτες αντιδραστικές αλλαγές στα κερατινοκύτταρα καθώς και παροδικό δευτερογενές οίδημα και φλεγμονή της δερμίδας. Το δέρμα το οποίο ήταν εκτεθειμένο στο φως αποκαταστάθηκε πλήρως εκτός από μια επίμονη μείωση στον αριθμό των τριχοθυλακίων. Συνεπώς, συνιστάται η λήψη γενικών μέτρων προστασίας των ματιών και του δέρματος από το φως για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Μολονότι δεν έχουν διενεργηθεί κεντρικές μελέτες της αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής συμπεριφοράς του 5-ALA, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η σύνθεση πορφυρίνης λόγω του 5-ALA μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυοτοξική δραστηριότητα σε έμβρυα ποντικού, επίμυ και κοτόπουλου μόνο υπό τον όρο άμεσης συντρέχουσας έκθεσης σε φως. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει, συνεπώς, να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Η υπερβολική θεραπευτική αγωγή με εφάπαξ δόση 5-ALA σε επίμυες προκάλεσε αναστρέψιμη μείωση της γονιμότητας στους άρρενες για δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δοσολογίας.

Η πλειοψηφία των μελετών γονοτοξικότητας που διενεργήθηκαν στο σκοτάδι δεν αποκαλύπτουν πιθανότητα γονοτοξικότητας του 5-ALA. Η ένωση εν δυνάμει προκαλεί φωτογονοτοξικότητα κατόπιν επακόλουθης ακτινοβολίας ή έκθεσης σε φως πράγμα που προφανώς σχετίζεται με την επαγωγή της σύνθεσης πορφυρίνης.

Μακροχρόνιες μελέτες *in vivo* καρκινογένεσης δεν έχουν διενεργηθεί. Ωστόσο, δεδομένης της θεραπευτικής ένδειξης, μια εφάπαξ από του στόματος θεραπευτική αγωγή με 5-ALA πιθανό να μη σχετίζεται με οποιοδήποτε σοβαρό δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστή φιάλη
3 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 24 ώρες στους 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμη φιάλη από γυαλί τύπου I, με βουτυλικό πάμα εισχώρησης από καουτσούκ, η οποία περιέχει 1,5 g κόνεως για ανασύσταση σε 50 ml πόσιμου νερού.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2 και 10 φιάλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το πόσιμο διάλυμα προετοιμάζεται αραιώνοντας την ποσότητα της κόνεως μίας φιάλης σε 50 ml πόσιμου νερού. Μία φιάλη Gliolan 30 mg/ml κόνεως για πόσιμο διάλυμα ανασυσταθείσα σε 50 ml πόσιμου νερού αντιστοιχεί σε συνολική δόση 1.500 mg υδροχλωρικού 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA HCl). Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό υγρό.

Το Gliolan είναι μίας χρήσης και τυχόν υπολειπόμενο περιεχόμενο πρέπει να απορρίπτεται μετά την πρώτη χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Γερμανία

Τηλ. +49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/413/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Σεπτεμβρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Σεπτεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Το Gliolan πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από νευροχειρουργούς οι οποίοι έχουν παρακολουθήσει κάποιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα σύμφωνα με τα πρότυπα που αναφέρονται λεπτομερώς παρακάτω:

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας σε συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές στα Κράτη Μέλη θα πρέπει να εφαρμόζει, πριν από την προώθηση του προϊόντος:

- Ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για νευροχειρουργούς το οποίο αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου και στην υποστήριξη της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του προϊόντος. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα θα λαμβάνει χώρα σε εξειδικευμένα εκπαιδευτικά κέντρα χρησιμοποιώντας εξειδικευμένους εκπαιδευτές. Το πρόγραμμα αυτό θα αποτελείται από μέτρα που αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη χειρουργική με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan (συγκεκριμένα νευρολογικά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα) μέσω επαρκούς εκπαίδευσης σχετικά με:
 - α) Τη θεωρία και τις βασικές αρχές της χειρουργικής με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan και της εκτομής κακοήθους γλοιώματος, περιλαμβάνοντας μεθόδους ταυτοποίησης περιοχών κρίσιμης σημασίας,
 - β) Επιτόπιες οδηγίες σχετικά με τη χρήση του μικροσκοπίου φθορισμού, περιλαμβανομένων παγίδων και αναγνώρισης προβλημάτων,
 - γ) Διαφοροποίηση έντασης φθορισμού, διατήρηση αποστάσεων ασφαλείας από περιοχές κρίσιμης σημασίας,
 - δ) Την πρακτική της χειρουργικής με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan (περιλαμβάνοντας συμμετοχή σε τουλάχιστον ένα περιστατικό όπου χρησιμοποιείται χειρουργική με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan στο χειρουργείο με επιτόπιες οδηγίες στη χρήση του μικροσκοπίου ή επίδειξη εκτομής με φθορίζουσα καθοδήγηση μέσω βίντεο),
 - ε) Την ισχύουσα κατανόηση των οφελών και των κινδύνων της κυτταρομειωτικής χειρουργικής στη διαχείριση ασθενών με κακοήθη γλοιώματα,
 - στ) Τη θεωρητική βάση για τη συσσώρευση πορφυρίνης σε κακοήθη γλοιώματα,
 - ζ) Τις τεχνικές αρχές πίσω από τις εκτομές με φθορίζουσα καθοδήγηση με τη χρησιμοποίηση του Gliolan,
 - η) Τον τρόπο αναγνώρισης κατάλληλων υποψηφίων για εκτομές με φθορίζουσα καθοδήγηση με τη χρησιμοποίηση του Gliolan,
 - θ) Τον τρόπο εφαρμογής του Gliolan σε σωστή δοσολογία και χρονισμό του σχήματος, και τον τρόπο κατανόησης της σημασίας των ταυτόχρονα χορηγούμενων κορτικοστεροειδών,
 - ι) Τον τρόπο αναγνώρισης ασθενών σε κίνδυνο για νευρολογικά ελλείμματα χρησιμοποιώντας εκτομές με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan με ιδιαίτερη επικέντρωση σε αφασίες και άλλα αποφασιστικής σημασίας εστιακά ελλείμματα,
 - κ) Τεχνικές για μείωση του διεγχειρητικού κινδύνου (μικροχειρουργική τεχνική, νευροφυσιολογική παρακολούθηση, επιλογή προσέγγισης) και τον τρόπο εφαρμογής τους,
 - λ) Τον τρόπο αναγνώρισης φθορισμού για εκτομή μέσω χρησιμοποίησης του χειρουργικού μικροσκοπίου σε έμπρακτο περιβάλλον στο χειρουργείο,
 - μ) Τα οφέλη και τους κινδύνους εκτομών με φθορίζουσα καθοδήγηση με τη χρησιμοποίηση του Gliolan.

Οι ελάχιστες απαιτήσεις για έναν εξειδικευμένο εκπαιδευτή είναι:

- Πιστοποίηση από Επιτροπή ως νευροχειρουργού σύμφωνα με τις τοπικές, εθνικές απαιτήσεις,
- Πρότερη επιτυχής συμμετοχή σε κάποιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα, ή ισότιμο πρόγραμμα κατά τη δοκιμή φάσης III,
- Εμπειρία χειρουργικής με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan σε τουλάχιστον 20 περιστατικά.

Οι ελάχιστες απαιτήσεις για ένα εξειδικευμένο εκπαιδευτικό κέντρο είναι:

- Μικροσκόπιο τροποποιημένο για εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση,
- Επαρκής φόρτος περιστατικών (τουλάχιστον 10 ασθενείς ανά έτος) κακοήθων γλοιωμάτων (βαθμού κακοήθειας III και IV κατά τον Π.Ο.Υ.),
- Τεχνικές νευροφυσιολογικής παρακολούθησης για χειρουργική σε κρίσιμης σημασίας περιοχές του εγκεφάλου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gliolan 30 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα
Υδροχλωρικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία φιάλη περιέχει 1,17 g 5-αμινολεβουλινικού οξέος, που αντιστοιχούν σε 1,5 g υδροχλωρικού 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA HCl).

Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 23,4 mg 5-αμινολεβουλινικού οξέος, που αντιστοιχούν σε 30 mg υδροχλωρικού 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA HCl).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

1 φιάλη
2 φιάλες
10 φιάλες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χρήση μετά την ανασύσταση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος διαλύματος: 24 ώρες σε 25 °C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Φιάλη μίας χρήσης – απορρίψετε τυχόν υπόλειμμα περιεχομένου μετά την πρώτη χρήση.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gliolan 30 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα
υδροχλωρικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία φιάλη περιέχει 1,17 g 5-αμινολεβουλινικού οξέος, που αντιστοιχούν σε 1,5 g υδροχλωρικού 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA HCl).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χρήση μετά την ανασύσταση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Φιάλη μίας χρήσης – απορρίψετε τυχόν υπόλειμμα περιεχομένου μετά την πρώτη χρήση.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

medac GmbH

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Gliolan 30 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα.

Υδροχλωρικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Gliolan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gliolan
3. Πώς να πάρετε το Gliolan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Gliolan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Gliolan και ποια είναι η χρήση του

Το Gliolan χρησιμοποιείται για την οπτικοποίηση ορισμένων όγκων του εγκεφάλου (που ονομάζονται κακοήθη γλοιώματα) κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης του όγκου.

Το Gliolan περιέχει μια ουσία που ονομάζεται αμινολεβουλινικό οξύ (5-ALA). Το 5-ALA συσσωρεύεται κατά προτίμηση στα κύτταρα του όγκου όπου μετατρέπεται σε μια άλλη παρόμοια ουσία. Εάν ο όγκος στη συνέχεια εκτεθεί σε κυανό φως, η νέα αυτή ουσία εκπέμπει ένα ερυθρό-ιώδες φως το οποίο βοηθά να δει κανείς καλύτερα ποιος είναι ο φυσιολογικός ιστός και ποιος ο νεοπλασματικός ιστός. Αυτό βοηθά το χειρουργό να αφαιρέσει τον όγκο χωρίς να επηρεάσει φυσιολογικό υγιή ιστό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gliolan

Μην πάρετε το Gliolan

- σε περίπτωση αλλεργίας στο υδροχλωρικό 5-ALA ή στις πορφυρίνες.
- σε περίπτωση γνωστών ή πιθανολογούμενων οξέων ή χρόνιων τύπων πορφυρίας (δηλ. κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές ορισμένων ενζύμων στην οδό σύνθεσης της χρωστικής των ερυθροκυττάρων).
- σε περίπτωση γνωστής ή πιθανολογούμενης κύησης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Gliolan.

- Για 24 ώρες μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου, **προστατέψτε τα μάτια και το δέρμα σας από το ισχυρό φως** (για παράδειγμα, άμεσο ηλιακό φως ή έντονα εστιασμένος εσωτερικός φωτισμός).
- Εάν εσείς έχετε **καρδιακή νόσο** ή είχατε στο παρελθόν καρδιακή νόσο, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Σε αυτή την περίπτωση, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή γιατί η αρτηριακή πίεσή σας μπορεί να μειωθεί.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί δοκιμές σε ασθενείς με ανεπαρκή ηπατική ή νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για τη χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία οργάνων.

Παιδιά και έφηβοι (< 18 χρονών)

Δεν υπάρχει εμπειρία με το Gliolan στα παιδιά και τους εφήβους. Ως εκ τούτου, αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Gliolan

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδιαίτερα φάρμακα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν δερματικά προβλήματα όταν το δέρμα εκτεθεί σε ισχυρό φως (για παράδειγμα κάποιους τύπους φαρμάκων που ονομάζονται αντιβιοτικά), αλλά και φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (για παράδειγμα εκχυλίσματα υπερικού ή Saint John's wort).

Αναφέρθηκε ένα περιστατικό σοβαρού ηλιακού εγκαύματος διάρκειας 5 ημερών σε ασθενή μετά από λήψη αυτού του φαρμάκου με εκχύλισμα υπερικού. Δεν πρέπει να παίρνετε οποιαδήποτε τέτοια προϊόντα έως 2 εβδομάδες μετά τη λήψη του Gliolan.

Εντός 24 ωρών από τη λήψη του Gliolan, αποφύγετε τυχόν άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να βλάψουν το ήπαρ.

Το Gliolan με τροφή και ποτό

Αυτό το φάρμακο γενικά χρησιμοποιείται μόνο μια φορά, δηλαδή 2-4 ώρες πριν από αναισθησία για χειρουργική επέμβαση ορισμένων όγκων του εγκεφάλου που ονομάζονται γλοιώματα. Δεν πρέπει να καταναλώνετε ποτό ή τροφή για τουλάχιστον 6 ώρες πριν από την εισαγωγή αναισθησίας.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Δεν είναι γνωστό εάν το Gliolan θα βλάψει το αγέννητο βρέφος. Μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο εισχωρεί στο μητρικό γάλα. Γυναίκες που θηλάζουν δεν θα πρέπει να θηλάσουν για 24 ώρες μετά τη θεραπεία με το φάρμακο αυτό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο από μόνο του δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Gliolan

Αυτό το φάρμακο είναι μια κόνις που πρέπει πρώτα να αναμιχθεί με πόσιμο νερό πριν από τη χρήση. Αυτό γίνεται πάντοτε από φαρμακοποιό ή νοσηλεύτη και όχι από εσάς. Η συνήθης δόση είναι 20 mg 5-ALA HCl ανά κιλό σωματικού βάρους. Ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλεύτης θα υπολογίσει την ακριβή δόση που χρειάζεστε και την ποσότητα του διαλύματος (σε ml) που πρέπει να πιείτε. Πρέπει να πιείτε το συσταθέν διάλυμα 2-4 ώρες πριν από την αναισθησία.

Εάν η αναισθησία/εγχείρηση καθυστερήσει κατά μερικές ώρες, δεν πρέπει να χορηγηθούν επιπρόσθετες δόσεις του φαρμάκου αυτού. Εάν η εγχείρηση καθυστερήσει κατά μία ή περισσότερες μέρες, μπορεί να ληφθεί άλλη δόση του φαρμάκου 2-4 ώρες πριν από την αναισθησία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Gliolan από την κανονική

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Gliolan από την κανονική, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη λήψη απαραίτητων μέτρων για την αποφυγή τυχόν προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης επαρκούς προστασίας από ισχυρό φως (για παράδειγμα άμεση ηλιακή ακτινοβολία).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Gliolan

Αυτό το φάρμακο χορηγείται μόνο μια φορά την ημέρα της εγχείρησης, 2 – 4 ώρες πριν από την εισαγωγή της αναισθησίας. Εάν έχετε ξεχάσει να πάρετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, δεν συνιστάται να το πάρετε αμέσως πριν από την εισαγωγή της αναισθησίας. Σε αυτή την περίπτωση, η αναισθησία και η εγχείρηση πρέπει να αναβληθούν για τουλάχιστον 2 ώρες, εάν είναι δυνατόν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Στις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται ήπιες μεταβολές στον αριθμό των αιμοκυττάρων (ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων), διαταραχές που επηρεάζουν το νευρικό σύστημα (νευρολογικές διαταραχές) όπως μερική παράλυση μιας πλευράς του σώματος (ημιπάρεση) και θρόμβοι αίματος που μπορεί να αποφράσσουν αιμοφόρα αγγεία (θρομβοεμβολή). Περαιτέρω συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αδιαθεσία (έμετος), αίσθημα ασθενείας (ναυτία) και ελαφρά αύξηση ορισμένων ενζύμων (τρανσαμινάσες, γ-GT, αμυλάση) ή χολερυθρίνης (μιας χρωστικής της χολής που παράγεται στο συκώτι με τη διάσπαση της χρωστικής των ερυθροκυττάρων) στο αίμα.

Ειδοποιήστε αμέσως τον γιατρό σας αν νιώσετε τυχόν ενοχλήσεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίζονται στις ακόλουθες δύο κατηγορίες:

- άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη λήψη του Gliolan και πριν από την αναισθησία
- συνδυασμός ανεπιθύμητων ενεργειών από το Gliolan, την αναισθησία και την εκτομή του όγκου.

Μετά τη λήψη του Gliolan και πριν από την αναισθησία, ενδέχεται να παρουσιαστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Αίσθημα ασθενείας (ναυτία), μείωση της αρτηριακής πίεσης (υπόταση), δερματικές αντιδράσεις (για παράδειγμα εξάνθημα που ομοιάζει με ηλιακό έγκαυμα).

Σε συνδυασμό με αναισθησία και εκτομή όγκου περαιτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

Ήπιες μεταβολές στον αριθμό των αιμοκυττάρων (ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων) και ελαφρά αύξηση ορισμένων ενζύμων (τρανσαμινάσες, γ-GT, αμυλάση) ή χολερυθρίνης (μιας χρωστικής της χολής που παράγεται στο συκώτι με τη διάσπαση της χρωστικής των ερυθροκυττάρων) στο αίμα. Αυτές οι αλλαγές φθάνουν σε μέγιστα επίπεδα μεταξύ 7 και 14 μέρες μετά την εγχείρηση. Οι αλλαγές επιλύονται πλήρως εντός λίγων εβδομάδων. Κανονικά δεν θα παρουσιάσετε συμπτώματα όταν συμβούν αυτές οι αλλαγές.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

Αίσθημα ασθενείας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διαταραχές που επηρεάζουν το νευρικό σύστημα (νευρολογικές διαταραχές) όπως μερική παράλυση μιας πλευράς του σώματος (ημιπάρεση), ολική ή μερική απώλεια της ικανότητας χρήσης ή κατανόησης της γλώσσας (αφασία), σπασμοί και τύφλωση για το ήμισυ του οπτικού πεδίου σε ένα ή και στα δύο μάτια (ημιανογία) και θρόμβοι αίματος που μπορεί να αποφράσουν αιμοφόρα αγγεία (θρομβοεμβολή).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Μείωση της αρτηριακής πίεσης (υπόταση), εγκεφαλικό οίδημα.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα) ή μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Μείωση της αίσθησης της αφής (υπαισθησία) και χαλαρά ή υδαρή κόπρανα (διάρροια).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Gliolan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το ανασυσταθέν διάλυμα παραμένει φυσικά και χημικά σταθερό επί 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Gliolan

Η δραστική ουσία είναι το υδροχλωρικό 5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-ALA HCl). Μία φιάλη περιέχει 1,17 g 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA), που αντιστοιχούν σε 1,5 g 5-ALA HCl.

Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 23,4 mg 5-ALA που αντιστοιχούν σε 30 mg 5-5-ALA HCl.

Εμφάνιση του Gliolan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο είναι σε μορφή σκόνης για πόσιμο διάλυμα. Η σκόνη είναι ένας λευκός έως υπόλευκος πλακούντας. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρά κιτρινωπό υγρό.

Το Gliolan παρέχεται εντός γυάλινης φιάλης και κυκλοφορεί σε συσκευασίες των 1, 2 και 10 φιαλών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Γερμανία

Τηλ. + 49 4103 8006 0

Φαξ: + 49 4103 8006 100

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**ΌΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΛΟΠΟΙΗΘΟΥΝ ΑΠΟ ΤΑ ΚΡΑΤΗ
ΜΕΛΗ**

ΌΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΛΟΠΟΙΗΘΟΥΝ ΑΠΟ ΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Τα Κράτη Μέλη πρέπει να διασφαλίζουν ότι όλες οι προϋποθέσεις ή οι περιορισμοί που σχετίζονται με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και που περιγράφονται στη συνέχεια έχουν υλοποιηθεί

Το Gliolan πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από νευροχειρουργούς οι οποίοι έχουν παρακολουθήσει κάποιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα σύμφωνα με τα πρότυπα που αναφέρονται λεπτομερώς παρακάτω:

Τα Κράτη Μέλη πρέπει να συμφωνήσουν με τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας, πριν από την προώθηση του προϊόντος, τα μέτρα για την εφαρμογή των ακολούθων:

- Ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για νευροχειρουργούς το οποίο αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου και στην υποστήριξη της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα θα λαμβάνει χώρα σε εξειδικευμένα εκπαιδευτικά κέντρα χρησιμοποιώντας εξειδικευμένους εκπαιδευτές. Το πρόγραμμα αυτό θα αποτελείται από μέτρα που αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη χειρουργική με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan (συγκεκριμένα νευρολογικά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα) μέσω επαρκούς εκπαίδευσης σχετικά με:
 - α) Τη θεωρία και τις βασικές αρχές της χειρουργικής με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan και της εκτομής κακοήθους γλοιώματος, περιλαμβάνοντας μεθόδους ταυτοποίησης περιοχών κρίσιμης σημασίας,
 - β) Επιτόπιες οδηγίες σχετικά με τη χρήση του μικροσκοπίου φθορισμού, περιλαμβανομένων παγίδων και αναγνώρισης προβλημάτων,
 - γ) Διαφοροποίηση έντασης φθορισμού, διατήρηση αποστάσεων ασφαλείας από περιοχές κρίσιμης σημασίας.
 - δ) Την πρακτική της χειρουργικής με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan (περιλαμβάνοντας συμμετοχή σε τουλάχιστον ένα περιστατικό όπου χρησιμοποιείται χειρουργική με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan στο χειρουργείο με επιτόπιες οδηγίες στη χρήση του μικροσκοπίου ή επίδειξη εκτομής με φθορίζουσα καθοδήγηση μέσω βίντεο),
 - ε) Την ισχύουσα κατανόηση των οφελών και των κινδύνων της κυτταρομειωτικής χειρουργικής στη διαχείριση ασθενών με κακοήθη γλοιώματα,
 - στ) Τη θεωρητική βάση για τη συσσώρευση πορφυρίνης σε κακοήθη γλοιώματα,
 - ζ) Τις τεχνικές αρχές πίσω από τις εκτομές με φθορίζουσα καθοδήγηση με τη χρησιμοποίηση του Gliolan,
 - η) Τον τρόπο αναγνώρισης κατάλληλων υποψηφίων για εκτομές με φθορίζουσα καθοδήγηση με τη χρησιμοποίηση του Gliolan,
 - θ) Τον τρόπο εφαρμογής του Gliolan σε σωστή δόση και χρονισμό του σχήματος, και τον τρόπο κατανόησης της σημασίας των ταυτόχρονα χορηγούμενων κορτικοστεροειδών,
 - ι) Τον τρόπο αναγνώρισης ασθενών σε κίνδυνο για νευρολογικά ελλείμματα χρησιμοποιώντας εκτομές με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan με ιδιαίτερη επικέντρωση σε αφασίες και άλλα αποφασιστικής σημασίας εστιακά ελλείμματα,
 - κ) Τεχνικές για μείωση του διεγχειρητικού κινδύνου (μικροχειρουργική τεχνική, νευροφυσιολογική παρακολούθηση, επιλογή προσέγγισης) και τον τρόπο εφαρμογής τους,
 - λ) Τον τρόπο αναγνώρισης φθορισμού για εκτομή μέσω χρησιμοποίησης του χειρουργικού μικροσκοπίου σε έμπρακτο περιβάλλον στο χειρουργείο,
 - μ) Τα οφέλη και τους κινδύνους εκτομών με φθορίζουσα καθοδήγηση με τη χρησιμοποίηση του Gliolan.

Οι ελάχιστες απαιτήσεις για έναν εξειδικευμένο εκπαιδευτή είναι:

- Πιστοποίηση από Επιτροπή ως νευροχειρουργός σύμφωνα με τις τοπικές, εθνικές απαιτήσεις,

- Πρότερη επιτυχής συμμετοχή σε κάποιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα, ή ισότιμο πρόγραμμα κατά τη δοκιμή φάσης III,
- Εμπειρία χειρουργικής με φθορίζουσα καθοδήγηση με Gliolan σε τουλάχιστον 20 περιστατικά.

Οι ελάχιστες απαιτήσεις για ένα εξειδικευμένο εκπαιδευτικό κέντρο είναι:

- Μικροσκόπιο τροποποιημένο για εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση,
- Επαρκής φόρτος περιστατικών (τουλάχιστον 10 ασθενείς ανά έτος) κακοήθων γλοιωμάτων (βαθμού κακοήθειας III και IV κατά τον Π.Ο.Υ.),
- Τεχνικές νευροφυσιολογικής παρακολούθησης για χειρουργική σε κρίσιμης σημασίας περιοχές του εγκεφάλου.