

1. 12. 2020

## **Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce**

### **Pomembne informacije o zdravilu Gliolan (5-aminolevulinska kislina, 5-ALA): kaj storiti, če pride do zamude pri operaciji in informacije o fluorescenci pri gliomu, ki ni visoke stopnje**

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas družba medac GmbH obvešča o naslednjem:

#### **Povzetek**

- **Občasno lahko pride do zamude oziroma preložitve operacije kljub že odmerjenemu zdravilu 5-aminolevulinske kisline (5-ALA). Dejansko ni znano, kako dolgo uporabna fluorescenca ostane v tumorskih celicah izven opredeljenega obdobja jasnega kontrasta. Če je operacija odložena za več kot 12 ur, je treba operacijo ponovno načrtovati za naslednji dan ali kasneje, ko se 2 do 4 ure pred anestezijo lahko vzame še en odmerek tega zdravila. Izogibati se je treba ponovnemu odmerjanju 5-ALA istega dne, ker ni podatkov o varnosti ponovljenega odmerka 5-ALA ali posebnostih fluorescence pri ponovnem odmerjanju istega dne.**
- **Nevrokirurge opozarjamo, da lahko fluorescenco po eni strani vidimo pri metastazah, vnetjih, okužbah osrednjega živčevja (glivični ali bakterijski absces), limfomih, reaktivnih spremembah ali nekrotičnem tkivu, kar ne pomeni prisotnosti celic glioma. Po drugi strani pa odsotnost fluorescence tkiva v kirurgiji ne izključuje prisotnosti tumorja v območju infiltracije z nizko gostoto pri bolnikih z gliomom.**

#### **Dodatne informacije glede varnosti**

Zdravilo Gliolan je indicirano za vizualizacijo malignega tkiva pri odraslih med kirurškim posegom zaradi malignega glioma (III. in IV. stopnje po SZO). 5-ALA je predzdravilo, ki se presnavlja znotrajcelično in tvori fluorescentno molekulo PPIX. Kot je opisano v povzetku glavnih značilnosti zdravila, je največja koncentracija PPIX v plazmi dosežena štiri ure po peroralni uporabi 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase. Koncentracije PPIX v plazmi v naslednjih 20 urah hitro padajo, 48 ur po uporabi pa jih ni mogoče več določiti. Pri priporočenem peroralnem odmerku 20 mg/kg telesne mase je razmerje fluorescence tumorja in normalnega možganskega tkiva po navadi veliko in vsaj še 9 ur ponuja jasen kontrast za vizualno percepcijo tumorskega tkiva pod vijoličasto-modro svetlobo.

V kliničnem okolju so možne zamude, zaradi katerih bolnik ne pride v operacijsko sobo, možgani pa so lahko izpostavljeni za identifikacijo tkiva. To lahko povzroči negotovost, ali je operacijo mogoče izvesti v zgoraj opisanem obdobju jasnega kontrasta. Če se operacija odloži za 12 ur ali več je zaradi te negotovosti treba operacijo v celoti prestaviti na naslednji dan ali kasneje. V tem primeru lahko bolnik 2 do 4 ure pred anestezijo prejme še en odmerek 5-ALA. Uporabi zdravila 5-ALA istega dne se je treba izogibati, ker ni podatkov o varnosti predčasnega ponovnega odmerjanja ali o posebnostih fluorescence pri ponovnem odmerjanju istega dne.

Ne pozabite, da zdravilo Gliolan ni orodje za postavitev diagnoze glioma visoke stopnje, ampak se uporablja kot pomoč pri izvajanju kar najbolj varne resekcije. V literaturi so poročali o nekaterih primerih fluorescence

v celicah glioma, ki ni visoke stopnje. Diferencialna diagnoza, ki prikazuje fluorescence pri operaciji suma glioma visoke stopnje, je vključevala: vnetje, glivično ali bakterijsko okužbo/absces, nekrotično tkivo, multiplo sklerozo in nevrodegenerativno demielinizirajočo bolezen (La Rocca et al., 2020<sup>1</sup>).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila bo posodobljen v poglavju 4.2 (Odmerjanje in način uporabe) skladno z veljavnimi navodili za bolnike:

*Če je operacija odložena za več kot 12 ur, je treba operacijo ponovno načrtovati za naslednji dan ali kasneje. 2 do 4 ure pred anestezijo se lahko vzame še en odmerek tega zdravila.*

V poglavje 4.4 (Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) povzetka glavnih značilnosti zdravila bo dodano naslednje:

*Pri uporabi 5-ALA za intraoperativno vizualizacijo malignih gliomov se lahko pojavijo lažni negativni in lažni pozitivni rezultati. Ne-fluorescentno tkivo v operativnem polju pri bolnikih z gliomom ne izključuje prisotnosti tumorja. Na drugi strani lahko vidimo fluorescenco v predelih nenormalnega možganskega tkiva (na primer reaktivnih astrocitov, atipičnih celic), nekrotičnega tkiva, vnetja, infekcij (na primer glivičnih ali bakterijskih infekcij in abscesov), limfomov centralnega živčevja ali metastaz iz drugih vrst tumorjev.*

Razmerje med koristjo in tveganji zdravila Gliolan ostaja pozitivno.

Pri obveznosti nevrokirurgov, da se pred uporabo zdravila Gliolan udeležijo tečaja iz opravljanja kirurških posegov, vodenih s fluorescenco, ni sprememb.

### **Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih**

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Gliolan, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17) na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

### **Kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom**

<b>Ime zdravila</b>	<b>Imetnik DzP</b>	<b>Zastopnik</b>	<b>Kontakt</b>	<b>Odgovorna oseba</b>
Gliolan 30 mg/ml prašek za peroralno raztopino	medac GmbH Theaterstr. 6 22880 Wedel, Nemčija	Medis, d.o.o.	T: (01) 589 69 00 F: (01) 561 21 19 E: <a href="mailto:safety@medis.si">safety@medis.si</a>	Teja Poglajen

S spoštovanjem

Teja Poglajen  
lokalna odgovorna oseba za farmakovigilanco

#### Literatura:

1. La Rocca G, Sabatino G, Menna G, Altieri R, Ius T, Marchese E, et al. 5-Aminolevulinic Acid False Positives in Cerebral Neuro-Oncology: Not All That Is Fluorescent Is Tumor. A Case-Based Update and Literature Review. *World Neurosurg.* 2020;137:187-193. PMID: 32058110