

1. prosinca 2020.

Pismo zdravstvenim radnicima o postupanju u slučaju odgođenog zahvata i o fluorescenciji kod glioma koji nisu visokog stupnja za lijek Gliolan (5-aminolevulinatna kiselina, 5-ALA)

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj odobrenja medac GmbH želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- Povremeno može doći do kašnjenja i odgode zahvata unatoč tomu što je 5-aminolevulinatna kiselina (5-ALA) već primijenjena. Nije poznato koliko dugo traje korisna fluorescencija u tumorskim stanicama izvan utvrđenog trajanja jasnog kontrasta. Ako se zahvat odgodi na dulje od 12 sati, potrebno ga je ponovno zakazati za sljedeći dan ili kasnije. Druga se doza ovog lijeka može primijeniti 2 do 4 sata prije anestezije. Potrebno je izbjegavati ponovnu primjenu 5-ALA na isti dan jer nema dostupnih podataka o sigurnosti ponovne primjene doze 5-ALA ili specifičnosti fluorescencije kod ponovljene primjene istog dana.
- Podsjećaju se neurokirurzi da na fluorescenciju mogu naići kod metastaze, upale, infekcija središnjeg živčanog sustava (gljivični ili bakterijski apsces), limfoma, reaktivnih promjena ili nekrotičnog tkiva, što ne upućuje na prisutnost stanica glioma. Međutim, tkivo u operacijskom polju koje ne fluorescira ne isključuje prisutnost tumora u infiltracijskoj zoni niske gustoće bolesnika s gliomom.

Dodatne informacije

Gliolan (5-ALA) je indiciran u odraslih osoba za vizualizaciju zloćudnog tkiva tijekom kirurškog liječenja zloćudnog glioma (stupanj III i IV prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji [SZO]). 5-ALA je predlijek koji se metabolizira unutar stanica radi stvaranja fluorescentne molekule PPIX. Kao što je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka, maksimalna razina PPIX u plazmi doseže se četiri sata nakon oralne primjene lijeka 5-ALA HCl u količini od 20 mg na 1 kg tjelesne težine. Razina PPIX u plazmi brzo opada idućih 20 sati i nakon 48 sati njegova se prisutnost više ne može utvrditi. Pri preporučenoj oralnoj dozi od 20 mg/kg tjelesne težine omjer fluorescencije tumorskog tkiva i zdravog moždanog tkiva obično je visok i omogućuje jasni kontrast za vizualno razlikovanje tumorskog tkiva pod ljubičasto plavim svjetlom tijekom najmanje 9 sati.

U kliničkom okruženju može doći do kašnjenja koja sprječavaju ulazak bolesnika u operacijsku dvoranu, a mozak može biti izložen radi prepoznavanja tkiva. To može dovesti do potencijalne nemogućnosti da se zahvat obavi tijekom razdoblja djelovanja jasnog kontrasta, kao što je ranije opisano. Zbog navedene situacije cijeli zahvat treba ponovno zakazati za sljedeći dan ili kasnije ako se zahvat odgodi na 12 sati ili dulje. U tom slučaju može se primijeniti još jedna doza 5-ALA 2 – 4 sata prije anestezije. Ne bi se trebala razmatrati mogućnost ponovne primjene 5-ALA istog dana jer nisu dostupne informacije o sigurnosti ranog ponovnog doziranja niti o specifičnosti fluorescencije.

Potrebno je imati na umu da se lijek Gliolan ne smije upotrebljavati kao metoda postavljanja dijagnoze glioma visokog stupnja, već služi kao pomagalo za izvođenje maksimalno sigurne resekcije. U literaturi su zabilježeni poneki slučajevi fluorescencije kod stanica glioma koji nije visokog stupnja. Diferencijalna dijagnoza, koja je pokazala fluorescenciju kada se obavila operacija zbog sumnje na gliom visokog stupnja, uključivala je: upalu, gljivičnu ili bakterijsku infekciju / gljivični ili bakterijski apsces, nekrotično tkivo, multiplu sklerozu i neurodegenerativnu demijelinizirajuću bolest (La Rocca i suradnici, 2020.).

Sažetak opisa svojstava lijeka ažurirat će se u dijelu 4.2. (doziranje) u skladu s trenutačnom brošurom s informacijama za bolesnika:

Ako se zahvat odgodi na dulje od 12 sati, zahvat se treba ponovno zakazati za sljedeći dan ili poslije njega. Druga se doza ovog lijeka može uzeti 2 do 4 sata prije anestezije.

Sljedeći će se ulomak dodati u dio 4.4. (upozorenja, mjere opreza) sažetka opisa svojstava lijeka:

Kod primjene 5-ALA za intraoperacijsku vizualizaciju zloćudnog glioma mogu se dobiti lažno negativni i lažno pozitivni rezultati. U bolesnika s gliomom, tkivo u kirurškom polju koje ne fluorescira ne isključuje prisutnost tumora. S druge strane, fluorescencija se može opaziti u područjima abnormalnog moždanog tkiva (kao što su reaktivni astrociti, atipične stanice), nekrotičnog tkiva, upale, infekcija (kao što su gljivične ili bakterijske infekcije i apscesi), limfoma SŽS-a ili metastaza drugih vrsta tumora.

Omjer koristi i rizika Gliolana ostaje pozitivan.

Neurokirurzi su i dalje obvezni pohađati tečaj za obuku prije primjene Gliolana.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen bolesnicima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja

prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Medis Adria d.o.o.

Kolarova 7, 10000 Zagreb

Tel.: 01 2303 448

Privitak

Literatura: La Rocca G, Sabatino G, Menna G, Altieri R, Ius T, Marchese E i suradnici. 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

S poštovanjem,



Martina Kaić

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za medac GmbH