

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gliolan 30 mg/ml mixtúruðuft, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 1,17 g af 5-aminóleuvúlínsýru (5-ALA), sem samsvarar 1,5 g af 5-aminóleuvúlínsýru-hýdróklóríði (5-ALA HCl).

Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 23,4 mg af 5-ALA, sem samsvarar 30 mg af 5-ALA HCl.

3. LYFJAFORM

Mixtúruðuft, lausn.

ðuftið er í formi hvítrar til beinhvítrar kóku.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Gliolan er ætlað fyrir fullorðna sjúklinga til þess að gera illkynja vef sýnilegan við skurðaðgerð á illkynja tróðæxli (III. og IV. stigs skv. WHO skala).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyf þetta skal einungis notað af reyndum taugaskurðlæknum sem eru vel heima í skurðaðgerðum á illkynja tróðæxlum, hafa ítarlega þekkingu á starfrænni líffærafræði heilans og hafa lokið þjálfunarnámskeiði í skurðaðgerðum með leiðsögn flúrljómunar.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 20 mg af 5-ALA HCL á hvert kg líkamsþyngdar.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar prófanir hafa verið gerðar á sjúklingum með það skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi að máli skipti í klínísku tilliti. Þess vegna ber að nota þetta lyf með varúð fyrir sjúklinga af því tagi.

Aldraðir sjúklingar

Engin sérstök fyrirmæli hafa verið gefin um notkun fyrir aldraða sjúklinga með eðlilega líffærastarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Gliolan hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lausnin er ætluð til inntöku þremur klukkustundum (á bilinu 2-4 klst.) fyrir svæfingu. Notkun 5-ALA við önnur skilyrði en sem notuð eru við klínískar prófanir hafa í för með sér ótiltekna áhættu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða porfýrínunum.
- Bráðar eða langvinnar gerðir af porfýríu.
- Meðganga (sjá kafla 4.6 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Flúrljómunum heilavefs fyrir tilstilli 5-ALA veitir engar upplýsingar um undirliggjandi taugastarfsemi í vefnum. Því ber að veða og meta gaumgæfilega hvort rétt sé að skera brott flúrljómaðan vef miðað við taugastarfsemi í viðkomandi vef.

Gæta ber sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með æxli í næsta nágrenni við mikilvæga taugastarfsemi og þegar eru að kljást við staðbundnar fatlanir (t.d. málstol, sjóntruflanir og lömunarsnert) sem batna ekki við meðferð með barksterum. Brottnám með leiðsögn flúrljómunar hjá sjúklingum af því tagi hefur reynst valda aukinni hættu á grafalvarlegum taugrænum fötlunum. Halda ber sig í öruggri fjarlægð frá svæðum á heilaberki sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi (eloquent areas) og leyfa ber að minnsta kosti 1 cm af neðanbarkarsvæðum að halda sér, óháð því hversu flúrljómun er mikil.

Hjá öllum sjúklingum með æxli í nágrenni við mikilvæga taugastarfsemi ber að beita viðeigandi ráðstöfunum annað hvort fyrir eða meðan á skurðaðgerð stendur til þess að staðsetja viðkomandi starfsemi í afstöðu við æxlið svo að unnt sé að halda sig í öruggri fjarlægð.

Í 24 klst. eftir að lyfið er gefið ber að forðast að láta sterka ljósgeisla skína í augun eða á húðina (t.d. skurðstofuljós, beint sólarljós eða skæra og skarpa innanhússlýsingu).

Forðast ber að gefa lyfið samhliða öðrum efnum sem hugsanlega geta valdið ljóseitrun (t.d. tetracyklínunum, sulfónamíðum, flúórókínólónum, hýpericínefnum) (sjá einnig kafla 5.3).

Innan 24 klst. frá lyfjagjöf ber að forðast önnur lyf sem hugsanlega geta haft eiturvekanir á lifur.

Nota ber lyfið með varúð fyrir sjúklinga sem þegar eru haldnir hjarta- eða æðasjúkdómi því að í fræðigreinum hefur verið greint frá lækun á blóðþrýstingi, bæði í slagbili og þanbili, þrýstingi í lungnaslagæð, bæði í slagbili og þanbili, og jafnframt æðaviðnámi í lungum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki má útsetja sjúklinga fyrir neinu ljósnæmandi efni í allt að 2 vikur eftir að Gliolan er gefið.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun 5-ALA hjá konum á meðgöngu.

Takmarkaðar dýrarannsóknir benda til þess að 5-ALA ásamt útsetningu fyrir ljósi hafi eiturvekanir á fósturvísi (sjá kafla 5.3). Því ætti ekki má nota Gliolan á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort 5-ALA eða umbrotsefni þess, prótóporfýrín IX (PPIX), skilst út í brjóstamjólki. Ekki hefur verið rannsakað hjá dýrum hvort 5-ALA eða PPIX skiljast út í mjólki. Gera ber hlé á brjóstgjöf í 24 klst. eftir meðferð með þessu lyfi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif 5-ALA á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við. Meðferðin sjálf hefur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Aukaverkanir sem sést hafa eftir notkun á lyfinu til þess að nema brott tróðæxli með leiðsögn flúrljómunar skiptast í eftirfarandi tvo flokka:

- umsvifalaus viðbrögð sem koma fram eftir inntöku lyfsins, áður en svæfing er hafin (= aukaverkanir sem tengjast virka efninu sérstaklega)
- sameiginleg áhrif 5-ALA, svæfingar og brottnáms æxlisins (= aukaverkanir sem tengjast aðgerðinni í heild).

Alvarlegustu aukaverkanir eru m.a. blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafjölgun, taugakvillar og segarek. Auk þess eru tíðar aukaverkanir uppsölur, ógleði og aukinn gallrauði, alanínamínótransferasi, aspartatamínótransferasi, gammaglútamýltransferasi og amýlasi í blóði.

Tafla með samantekt yfir aukaverkanir

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem tengjast virka efninu sérstaklega

Hjarta	<u>Sjaldgæfar:</u>	Lágbrýstingur
Meltingarfæri	<u>Sjaldgæfar:</u>	Ógleði
Húð og undirhúð	<u>Sjaldgæfar:</u>	Ljósnaemisviðbrögð, ljósskinnþroti

Aukaverkanir sem tengjast aðgerðinni í heild

Umfang og tíðni aukaverkana aðgerðarinnar á taugakerfið velta á staðsetningu heilaæxlisins og hversu mikill æxlisvefur er numinn brott á svæðum sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar:</u>	Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumna fjölgun
Taugakerfi	<u>Algengar:</u> <u>Sjaldgæfar:</u> <u>Koma örsjaldan fyrir:</u>	Taugakvillar (t.d. helftarlömun, málstol, umbrotakrampar, helftarblinda) Heilabjúgur Minnkað húðskyn
Hjarta	<u>Sjaldgæfar:</u>	Lágbrýstingur
Æðar	<u>Algengar:</u>	Segarek
Meltingarfæri	<u>Algengar:</u> <u>Koma örsjaldan fyrir:</u>	Uppköst, ógleði Niðurgangur
Lifur og gall	<u>Mjög algengar:</u>	Aukinn gallrauði í blóði, aukinn alanínamínótransferasi, aukinn aspartatamínótransferasi, aukinn gammaglútamýltransferasi, aukinn amýlasi í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í einarma prófun með þátttöku 21 heilbrigðs karlkyns sjálfboðaliða var unnt að framkalla hörundsroða með því að láta UVA-ljós skína beint á húðina í allt að 24 klst. eftir inntöku 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl. Tilkynnt var um, sem aukaverkun, væga velgju sem tengdist lyfinu hjá 1 af 21 sjálfboðaliða.

Í annarri einsetra prófun fékk 21 sjúklingur með illkynja tróðæxli 0,2, 2 eða 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl og gekkst í kjölfarið undir brottnám á æxlinu með leiðsögn flúrljómunar. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um í þessari rannsókn var eitt tilvik um vægan sólbruna sem fram kom hjá sjúklingi sem meðhöndlaður var með stærsta skammtinum.

Í einarma prófun með þátttöku 36 sjúklinga með illkynja tróðæxli var tilkynnt um aukaverkanir af lyfinu hjá 4 sjúklingum (vægur niðurgangur hjá einum sjúklingi, miðlungsalvarleg húðskynsminnkun hjá öðrum sjúklingi, miðlungsalvarlegur kuldahrollur hjá öðrum sjúklingi, og lágþrýstingur hjá öðrum sjúklingi 30 mínútum eftir að 5-ALA var gefið). Allir sjúklingarnir fengu lyfið í skammtinum 20 mg/kg líkamsþyngdar og gengust undir brottnám á æxlinu með leiðsögn flúrljómunar. Eftirfylgni varði í 28 daga.

Í III. stigs óblindaðri samanburðarrannsókn (MC-ALS.3/GLI) fékk 201 sjúklingur með illkynja tróðæxli 5-ALA HCl í skammtinum 20 mg/kg líkamsþyngdar og 176 þessara sjúklinga gengust undir brottnám æxlisins með leiðsögn flúrljómunar og geislameðferð í kjölfarið. 173 sjúklingar gengust undir hefðbundið brottnám, án þess að lyfið væri gefið, og geislameðferð í kjölfarið. Eftirfylgni varði að minnsta kosti í 180 daga eftir lyfjagjöf. Tilkynnt var um aukaverkanir sem tengdust lyfinu að minnsta kosti hugsanlega hjá 2/201 (1,0 %) sjúklinga: væg uppköst 48 klst. eftir skurðaðgerð og vægt ljósnaemi 48 klst. eftir skurðaðgerðina sem fór fram í prófuninni. Annar sjúklingur fékk af vangá of stóran skammt af lyfinu (3.000 mg í stað 1580 mg). Skert öndunarstarfsemi, sem tilkynnt var um hjá þeim sjúklingi, var meðhöndluð með aðlögun í öndunarvél (ventilation) og gekk fullkomlega tilbaka. Meira áberandi en skammvinn aukning á lifrarentímum, án klínískra einkenna, kom fram hjá þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með 5-ALA. Gildin náðu hámarki 7 til 14 dögum eftir lyfjagjöf. Vart varð við aukin mæligildi amýlása, heildargallrauða og hvítkorna en lækkuð mæligildi blóðflagna og rauðkorna, en hins vegar var mismunurinn milli meðferðarhópa ekki tölfræðilega marktækur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískri prófun fékk 63 ára sjúklingur með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm af vangá of stóran skammt af 5-ALA HCl (3.000 mg í staðinn fyrir 1.580 mg). Meðan á aðgerð stóð varð skerðing á öndunarstarfsemi sjúklingsins, sem meðhöndluð var með því að aðlaga loftun (ventilation). Eftir aðgerðina kom einnig fram hörundsroði í andliti hjá sjúklingnum. Tilgreint var að meira ljós hafi skinið á sjúklinginn en heimilt var í rannsókninni. Hin skerta öndunarstarfsemi og hörundsroðinn gengu fullkomlega tilbaka.

Í tilvikum um ofskömmun ber að beita stuðningsaðgerðum eftir því sem nauðsyn krefur, m.a. fullnægjandi vörn gegn sterkum ljósgjöfum (t.d. beinu sólarljósi).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi efni, lyf til næmingar í ljóshrifu-/geislameðferð, ATC-flokkur: L01XD04

Verkunarháttur

5-ALA er náttúrulegur lífefnafræðilegur forveri hems sem er umbrotið í röð af efnahvörfum sem hvötuð eru af ensímum í flúrljómuð porfýrín, einkum PPIX. Efnasmíði 5-ALA temprast af magni af óbundnu hemi inni í frumunum með neikvæðu afturvirkni ferli. Umframlyfjagjöf með útrænu 5-ALA kemur í veg fyrir neikvætt afturvirkni ferli og PPIX safnast upp í markvef. Í sýnilegu ljósi má nota flúrljómun PPIX (ljóshrif) í vissum markvefjum til ljóshrifsgreiningar.

Lyfhrif

Þegar 5-ALA berst almennt um líkamann veldur það ýktum porfýrínumbrotum í frumunum og uppsöfnun á PPIX í ýmsum þekju- og krabbameinsvefjum. Einnig hefur verið sýnt fram á að illkynja tróðæxlisvefur (III. og IV. stigs skv. WHO-skala, t.d. glioblastoma multiforme, gliosarcoma eða anaplastic astrocytoma) bregðist við gjöf 5-ALA með efnasmíði og uppsöfnun porfýrína. Þéttni PPIX er marktækt minni í hvítfyllunni en í heilaberki og æxlisvef. Vefurinn umhverfis æxlið og eðlilegur heilavefur getur einnig orðið fyrir þessum áhrifum. PPIX-myndun fyrir tilstilli 5-ALA er þó marktækt meiri í illkynja vef en í eðlilegum heilavef.

Hins vegar varð ekki vart neinnar flúrljómunar í æxlum á lágu stigi (I. og II. stigs skv. WHO-skala, t.d. medulloblastoma, oligodendroglioma) eftir notkun á virka efninu. Flúrljómun reyndist vera hvíkul eða engin í meinvörpum í heila.

Uppsöfnun PPIX í illkynja tróðæxlum af III. og IV. stigi skv. WHO-skala gæti skýrst af meiri upptöku 5-ALA í æxlisvef eða breyttu tjáningar- eða virknismynstri ensíma (t.d. ferróchelatas) sem eiga þátt í tillifun blóðrauða í æxlisfrumum. Skýringar á meiri upptöku 5-ALA eru m.a. truflun á blóð-heila þröskuldinum, aukin æðanýmyndun og yfirtjáning á himnuflutningsefnum í tróðæxlisvef.

Eftir örvun með bláu ljósi ($\lambda=400-410$ nm) er PPIX afar fljúrljómað (að hámarki $\lambda=635$ nm) og verður sýnilegt eftir viðeigandi stillingar á hefðbundinni smásjá sem notuð er við taugaskurðlækningar.

Útgeislun flúrljómunarinnar má flokka sem sterka (gegnheila) rauða flúrljómun (sem samsvarar þróttmiklum, gegnheilum æxlisvef) og veika bleika flúrljómun (sem samsvarar ífarandi æxlisfrumum), en heilbrigður heilavefur þar sem ekki er um að ræða hækkuð PPIX-gildi endurkastar bláfjólubláu ljósi og virðist blár.

Verkun og öryggi

Í I./II. stigs rannsókn með þátttöku 21 sjúklings komu fram skammta-verkunartengsl milli skammtastærða og umfangs og gæða fljúrljómunar í æxliskjarnanum: stærri skammtar af 5-ALA juku bæði gæði og umfang flúrljómunar æxliskjarnans samanborið við afmörkun æxliskjarnans undir hefðbundinni hvítu lýsingu á einhalla, ófallandi máta (in a monotone, non-falling fashion). Skorið var úr um að stærsti skammturinn (20 mg/kg líkamsþyngdar) verkaði best.

Jákvætt forspárgildi flúrljómunar á vefjum reyndist vera 84,8 % (90 % CI: 70,7 %-93,8 %). Þetta gildi var skilgreint sem hlutfall sjúklunga sem greindust með æxlisfrumur í öllum vefsýnum sem tekin voru frá svæðum með veikri og sterkri flúrljómun. Jákvætt forspárgildi sterkrar flúrljómunar var hærra (100,0 %; 90 % CI: 91,1 %-100,0 %) en veikrar flúrljómunar (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Niðurstöðurnar voru byggðar á II. stigs rannsókn með 33 sjúklingum sem fengu 5-ALA HCl í skammti sem nam 20 mg/kg líkamsþyngdar.

Flúrljómunin sem af hlaust var notuð sem leiðarmerki til þess að aðgreina illkynja tróðæxlisvef meðan á skurðaðgerð stóð með það fyrir augum að betur tækist að nema æxlin brott.

Í III. stigs rannsókn með þátttöku 349 sjúklinga með grun um illkynja tróðæxli, sem talið var að unnt væri að nema algerlega brott eftir upphleðslu skuggaefnis, var þátttakendum slembiraðað til að gangast undir brott nám með leiðsögn flúrljómunar eftir gjöf á 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl eða hefðbundið brott nám undir hvítu ljósi. Æxli sem hlaðið höfðu upp skuggaefni voru skorin brott hjá 64 % sjúklinga í tilraunahópnum samanborið við 38% í samanburðarhópnum ($p < 0,0001$). Í heimsókn sex mánuðum eftir brott nám æxlisins voru 20,5 % af sjúklingunum sem meðhöndlaðir voru með 5-ALA og 11% af sjúklingunum sem gengust undir hefðbundna skurðaðgerð á lífi án versnunar á sjúkdómnum. Mismunurinn var tölfræðilega marktækur á grundvelli kíkvaðratprófs ($p = 0,015$). Ekki varð vart marktækrar aukningar á heildarlifun í þessari prófun en hins vegar var hún ekki til þess fallin að finna slíkan mun.

5.2 Lyfjahlvörf

Almennir eiginleikar

Lyfið hefur reynst leysast vel upp í vatnslausnum. Eftir inntöku er 5-ALA sjálft ekki flúrljómað. Það er hins vegar tekið upp í æxlisvef (sjá kafla 5.1) og umbrotnar inni í frumunum í flúrljómuð porfýrín, einkum PPIX.

Frásög

5-ALA í formi mixtúru frásogast hratt og fullkomlega og plasmagildi 5-ALA ná hámarki 0,5-2 klst. eftir inntöku 20 mg/kg líkamsþyngdar. Grunnildi hafa aftur náðst í plasma 24 klst. eftir að tekinn er inn skammtur sem nemur 20 mg/kg líkamsþyngdar. Áhrif fæðu hafa ekki verið rannsökuð þar sem lyfið er venjulega gefið á fastandi maga þegar til stendur að svæfa sjúklinginn.

Dreifing og umbrot

5-ALA er helst tekið upp í lifur, nýru, innanþekjuvefi og húð jafnhliða illkynja tróðæxlum (III. og IV: stigs skv. WHO-skala) og umbrotnar í flúrljómað PPIX. Fjórum klst. eftir inntöku 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl nær PPIX hámarksgildi sínu í plasma. Plasmagildi PPIX lækka hratt á næstu 20 klst. og greinast ekki lengur 48 klst. eftir lyfjagjöf. Þegar notaður er ráðlagður skammtur af mixtúrunni, sem nemur 20 mg/kg líkamsþyngdar, er hlutfall milli flúrljómunar æxlisvefs og eðlilegs heilavefs venjulega hátt og þessi skýri greinarmunur gerir auganu kleift að nema æxlisvefinn undir bláfjólubláu ljósi í minnst 9 klst.

Fyrir utan æxlisvef var tilkynnt um daufa flúrljómun á æðuflækjunni. 5-ALA er einnig tekið upp og umbrotið í PPIX í öðrum vefjum, t.d. lifur, nýrum eða húð (sjá kafla 4.4). Ekki er vitað um próteinbindingu 5-ALA í plasma.

Brotthvarf

Brotthvarf 5-ALA gengur hratt fyrir sig og lokahelmingunartími nemur 1-3 klst. Um það bil 30 % af mixtúruskammti sem nemur 20 mg/kg líkamsþyngdar skiljast út óbreytt í þvagi innan 12 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Skammtaháð hlutfall hefur reynst vera milli AUC_{0-inf} 5-ALA-gilda og mismunandi mixtúruskammta af lyfinu.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf 5-ALA hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrna eða lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi voru framkvæmdar undir ljósvernd á músum, rottum og hundum. Gjöf 5-ALA hefur ekki áhrif á starfsemi meltingarfæra og miðtaugakerfis. Ekki er unnt að útiloka örliða aukningu á saltmigu.

Stök gjöf stórra skammta af 5-ALA hjá músum eða rottum hefur í för með sér ýmiss konar ósértækt óþol án þess að fram komi frábrigði sem augað nemur eða merki um síðbúnar eiturverkanir. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum hafa leitt í ljós skammtaháðar aukaverkanir sem varða breytingar á vefjauppbyggingu gallrásarinnar (sem ekki gengu til baka þegar dýrunum voru gefnir 14 dagar til að jafna sig), tímabundna aukningu á transamínösömum, LDH, heildargallrauða, heildarkólesteróli, kreatíníni og þvagefni og uppköst (einungis hjá hundum). Merki um almennar eiturverkanir (á breytur í hjarta- og æðakerfinu og öndunarfarunum) komu fram við notkun á stærri skömmtum hjá svæfðum hundum: við notkun á 45 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð kom fram örlítill lækkun á blóðþrýstingi og slagbilsþrýstingi í vinstri slegli. Fimm mínútum eftir lyfjagjöf höfðu grunnildi náðst á nýjan leik. Áhrifin sem vart varð á hjarta- og æðakerfið eru talin tengjast því að lyfið var gefið í bláæð.

Ljóseitrun sem fram kom eftir meðferð með 5-ALA *in vitro* og *in vivo* er augljóslega nátengd skammta- og tímaháðri örvun á PPIX-myndun í geisludum frumum eða vefjum. Sem fylgikvilla hefur orðið vart við eyðileggingu á fitukirtlum, staðbundið drep í húðþekju með bráðri en skammvinnri bólgu og útbreiddum viðbragðsbreytingum í hyrnisfrumum og jafnframt skammvinnan bjúg og bólgu í leðurhúð. Húð sem ljós hafði fengið að skína á jafnaði sig fullkomlega að undanskilinni viðvarandi fækkun á hárekkjum. Í samræmi við það er mælt með að beita almennum ráðstöfununum til þess að vernda augu og húð fyrir ljósi í að minnsta kosti 24 klst. eftir að lyfið er gefið.

Þó að meginrannsóknir hafi ekki verið gerðar á hegðun 5-ALA að því er varðar æxlun og þroska er unnt að álykta að porfyrínmyndun fyrir tilstilli 5-ALA geti leitt til eiturverkana á fósturvísu hjá músum, rottum og kjúklingum en þó einungis með því skilyrði að dýrin séu samhliða böðuð ljósi. Með þetta í huga skal ekki gefa konum á meðgöngu þetta lyf. Meðferð á rottum með óhóflega stórum stökum skammti af 5-ALA skerti á afturkvæman hátt frjósemi karldýra í tvær vikur eftir skammtagjöf.

Meirihlutinn af rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni sem framkvæmdar hafa verið í myrkri benda ekki til þess að 5-ALA geti haft í för með sér eiturverkanir á erfðaeefni. Efnið gæti hugsanlega framkallað ljóseiturverkanir á erfðaeefni eftir geislun eða lýsingu í kjölfar lyfjagjafar, sem augljóslega tengjast örvun á porfyrínmyndun.

Langtímarannsóknir *in vivo* á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Með hliðsjón af ábendingunni mætti þó ætla að stakur mixtúruskammtur af 5-ALA hafi vart í för með sér hættu á alvarlegum krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

3 ár.

Blönduð lausn

Blönduð lausnin er eðlis- og efnafræðilega stöðug í 24 klst. við 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri af tegund II, með bútýlgúmmítappa inniheldur 1,5 g stofn til blöndunar í 50 ml af drykkjarvatni.

Pakkningastærðir: 1, 2 og 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Mixtúran er útbúin með því að leysa magnið af duftinu í einu hettuglasi upp í 50 ml af drykkjarvatni. Blönduð lausnin er tær og litlaus til örlítið gulleitur vökvi.

Gliolan er eingöngu einnota og farga skal öllum lyfjaleifum eftir fyrstu notkun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

Sími: + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/413/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 07 september 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12 september 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun í síðasta lagi innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Gliolan skal einungis notað af taugaskurðlæknum sem sótt hafa þjálfunarnámskeið sem uppfyllir þau staðalskilyrði sem tilgreind eru hér á eftir:

Áður en lyfið er sett á markað ber markaðsleyfishafa, með samkomulagi við þar til bær yfirvöld í aðildarlöndunum, að koma á fót:

- Þjálfunarnámskeiði fyrir taugaskurðlækna sem ætlað er að stuðla að því að lágmarka áhættu og efla öryggi og verkun við notkun lyfsins. Þjálfunarnámskeiðið ber að halda á fullnægjandi þjálfunarsetrum undir stjórn hæfra þjálfara. Markmið námskeiðsins er að halda í lágmarki þeim aukaverkunum sem skurðaðgerðir með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar gætu haft í för með sér (og þá einkum alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið) með fullnægjandi kennslu sem felur í sér eftirfarandi þætti:
 - a) Fræðilegan bakgrunn og meginreglur er varða skurðaðgerðir með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar og brottnám illkynja tróðæxla, þ.m.t. aðferðir til þess að bera kennsl á svæði sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi;
 - b) Leiðbeiningar á staðnum um notkun á flúrljómunarsmásjá, m.a. með því að benda á það helsta sem farið getur úrskeiðis og leiðir til að átta sig á vandamálum;
 - c) Leiðir til þess að greina á milli mismunandi flúrljómunarstyrks og halda sig í öruggri fjarlægð frá svæðum sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi, o.s.frv.
 - d) Framkvæmd skurðaðgerða með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar (þ.m.t. þátttaka á skurðstofu í að minnsta kosti einni skurðaðgerð með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar þar sem gefnar eru leiðbeiningar á staðnum í notkun á smásjánni eða sýnikennsla á myndmiðli um vefjabrottnám með leiðsögn flúrljómunar);
 - e) Ríkjandi skoðanir á ávinningi og áhættu frumubrottnáms í skurðaðgerð til meðferðar sjúklinga með illkynja tróðæxli;
 - f) Fræðilegur grunnur porfyrínuppsöfnunar í illkynja tróðæxlum;
 - g) Tæknileg atriði varðandi vefjabrottnám með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar;
 - h) Leiðir til að finna þá sjúklinga sem haft gætu gagn af vefjabrottnámi með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar;
 - i) Leiðbeiningar um réttar skammtastærðir af Gliolan og tímamörk lyfjagjafar og útskýringar á mikilvægi samhliða notkunar á barksterum;
 - j) Leiðir til að finna þá sjúklinga sem er hætt við að fatlast vegna taugakerfissköddunar í kjölfar vefjabrottnáms með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar, með sérstakri áherslu á málstol og aðrar grafalvarlegar staðbundnar fatlanir;
 - k) Aðferðir til þess að minnka áhættu meðan á aðgerð stendur (smásjáraðgerðatækni, taugalífeðlisfræðilegt eftirlit, val á nálgun) og leiðir til að taka þær upp;
 - l) Leiðir til þess að bera kennsl á flúrljómaða vefi sem nema þarf brott með því að nota skurðsmásjá í handvirkri stillingu á skurðstofunni;
 - m) Ávinningur og áhætta vefjabrottnáms með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar.

Lágmarkskröfur sem gerðar eru til hæfs þjálfara eru:

- Að hann hafi tilskilin réttindi til þess að starfa sem taugaskurðlæknir samkvæmt gildandi reglum innanlands;
- Að hann hafi sjálfur, með góðum árangri, tekið þátt í afstöðnu þjálfunarnámskeiði eða samsvarandi námskeiði við III. stigs prófun á lyfinu;
- Að hann hafi reynslu af minnsta kosti 20 skurðaðgerðum með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar.

Lágmarkskröfur sem gerðar eru til fullnægjandi þjálfunarseturs eru:

- Smásjá sem er sérstaklega búin til notkunar við vefjabrottnám með leiðsögn flúrljómunar;
- Nægilegur fjöldi tilvika (að minnsta kosti 10 sjúklingar á ári) af illkynja tróðæxlum (III. og IV. stigs skv. skala WHO);
- Nauðsynleg tækni til taugalífeðlisfræðilegs eftirlits við skurðaðgerðir á svæðum sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Gliolan 30 mg/ml mixtúruðuft, lausn
5-aminólevúlínsýru-hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 1,17 g af 5-aminólevúlínsýru, sem samsvarar 1,5 g af 5-aminólevúlínsýru-hýdróklóríði (5-ALA HCl).

Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 23,4 mg af 5-aminólevúlínsýru, sem samsvarar 30 mg af 5-aminólevúlínsýru-hýdróklóríði (5-ALA HCl).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruðuft, lausn

1 hettuglas

2 hettuglös

10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku eftir blöndun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Geymsluþol blandaðrar lausnar er: 24 klst. við 25 °C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Einnota hettuglas – fargið öllum lyfjaleifum eftir fyrstu notkun.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Áletrun á hettuglas

1. HEITI LYFS

Gliolan 30 mg/ml mixtúruduft, lausn
5-aminólevúlínsýru-hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 1,17 g af 5-aminólevúlínsýru, sem samsvarar 1,5 g af 5-aminólevúlínsýru-hýdróklóríði (5-ALA HCl).

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku eftir blöndun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Einnota hettuglas – fargið öllum lyfjaleifum eftir fyrstu notkun.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Gliolan 30 mg/ml mixtúruðuft, lausn 5-aminóleuvúlínsýru-hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gliolan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gliolan
3. Hvernig nota á Gliolan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gliolan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gliolan og við hverju það er notað

Gliolan er notað til þess að gera sýnileg tiltekin heilæxli (sem nefnast illkynja tróðæxli) meðan þau eru numin brott í skurðaðgerð.

Gliolan inniheldur efni sem nefnist aminóleuvúlínsýra (5-ALA). 5-ALA safnast helst upp í æxlisfrumum þar sem það breytist í annað svipað efni. Ef æxlið verður í kjölfarið fyrir bláu ljósi gefur þetta nýja efni frá sér rauðfjólublátt ljós, sem gerir kleift að aðgreina betur eðlilegan vef frá æxlisvef. Þetta hjálpar skurðlækninum að fjarlægja æxlið, en hlífa um leið heilbrigðum vef.

2. Áður en byrjað er að nota Gliolan

Ekki má nota Gliolan

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir 5-ALA eða porfýrínunum.
- ef vitað er um eða grunur leikur á bráðri eða langvinnri gerð af porfýríu (þ.e. arfgengri eða áunninni truflun á tilteknum hvötum í myndunarferli blóðrauða sem er rautt litarefni í blóði).
- ef vitað er um eða grunur leikur á þungun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Gliolan er notað.

- Í 24 klst. eftir að lyfið er gefið ber að **verja augu og húð gegn sterku ljósi** (t.d. beinu sólarljósi eða skærri og skarpri innanhússlýsingu).
- Ef þú átt við **hjartasjúkdóm að stríða** nú, eða hefur áður átt við hjartasjúkdóm að stríða, skaltu greina læknum frá því. Sé raunin sú ber að nota þetta lyf með varúð því að blóðþrýstingur gæti lækkað.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar prófanir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Þess vegna ber að nota þetta lyf með varúð fyrir sjúklinga af því tagi.

Aldraðir sjúklingar

Engin sérstök fyrirmæli hafa verið gefin um notkun fyrir aldraða sjúklinga með eðlilega líffærastarfsemi.

Börn og unglingar (< 18 ára)

Engin reynsla er af notkun Gliolan hjá börnum og unglingum. Því er ekki mælt með að nota lyfið fyrir þann aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Gliolan

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum lyf sem geta valdið húðvandamálum þegar sterkt ljós skín á húðina (t.d. sumar tegundir sýklalyfja), en einnig þau sem fengin eru án lyfseðils (sem innihalda t.d. hýpericín eða Jóhannesarjurt). Greint hefur verið frá einu tilviki um alvarlegan sólbruna sem varði í 5 daga hjá sjúklingi sem hafði tekið Gliolan samhliða efni sem innihélt hýpericín. Ekki má nota neitt af þessu tagi í allt að 2 vikur eftir að hafa tekið Gliolan.

Í 24 klst. eftir inntöku Gliolan ber að forðast önnur lyf sem skaðað gætu lifrina.

Notkun Gliolan með mat eða drykk

Venjulega er þetta lyf eingöngu notað einu sinni, þ.e. 2-4 klst. fyrir svæfingu vegna skurðaðgerðar við tilteknum heilaæxlum sem nefnast tróðæxli. Fasta ber bæði á mat og drykk í að minnsta kosti 6 klst. áður en gengist er undir svæfingu.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki er vitað hvort Gliolan skaðar ófætt barn. Ekki má nota þetta lyf á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort þetta lyf berst í brjóstamjólk. Mæður með barn á brjósti ættu að gera hlé á brjóstgjöf í 24 klst. eftir meðferð með lyfinu.

Akstur og notkun véla

Lyfið sjálft hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Gliolan

Lyfið er afgreitt sem mixtúruduft sem blanda ber út í drykkjarvatn áður en það er notað. Blöndunin er ávallt í höndum lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings, ekki sjúklingsins sjálfs. Venjulegur skammtur er 20 mg 5-ALA HCl á hvert kg líkamsþyngdar. Lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu reikna út nákvæmlega þann skammt sem þú þarft. Þú þarft að drekka blandaða mixtúruna 2-4 klst. fyrir svæfingu.

Þótt svæfingu/skurðaðgerð sé frestað um nokkrar klukkustundir má alls ekki gefa aukaskammta af lyfinu. Ef skurðaðgerðinni er frestað um einn eða fleiri sólarhringa má taka annan skammt af lyfinu 2-4 klst. fyrir svæfingu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira Gliolan en ætlast er til ákveður læknirinn allar nauðsynlegar ráðstafanir til þess að forðast vandamál, þ.m.t. fullnægjandi vörn gegn sterku ljósi (t.d. beinu sólarljósi).

Ef gleymist að taka Gliolan

Lyfið er einungis gefið einu sinni á aðgerðardegi, 2-4 klst. áður en svæfing er hafin. Ef þú hefur gleymt að taka lyfið á tilsettum tíma er ekki ráðlegt að taka það rétt áður en svæfing hefst. Fari svo verður að fresta svæfingu og skurðaðgerð í að minnsta kosti 2 klst. ef tók eru á.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meðal alvarlegustu aukaverkana eru vægar breytingar á blóðfrumufjölda (rauðum og hvítum blóðkornum, blóðflögum), taugakvillar, (kvillar sem hafa áhrif á taugakerfi eins og helftarslekja [lömun að hluta öðrum megin á líkamanum] og segarek (blóðkekkir sem geta stíflað æðar). Frekari aukaverkanir sem oft sjást eru uppsölur, velgja (ógleði) og lítilsháttar aukning sumra ensíma (transamínasa, γ -GT, amýlasa) eða gallrauða (galllitarefni sem framleitt er í lifrinni með niðurbroti á rauðu litarefni) í blóði.

Látið lækninn vita strax og upp kemur umkvörtunarefni.

Aukaverkanir skiptast í eftirfarandi tvo flokka:

- snöggar aukaverkanir eftir að hafa tekið Gliolan og fyrir svæfingu
- sameinaðar aukaverkanir af Gliolan, svæfingu og brotnámi æxlis.

Eftir að Gliolan hefur verið tekið og áður en svæfing er hafin gæti orðið vart við eftirfarandi aukaverkanir:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 manns):

Velgja (ógleði), lækkaður blóðþrýstingur, húðviðbrögð (t.d. útbrot, viðbrögð sem líkjast sólbruna í útliti).

Þegar við bætist svæfing og brotnám æxlisins getur orðið vart frekari aukaverkana:

Mjög algengar aukaverkanir (geta haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 manns):

Vægar breytingar á blóðfrumufjölda (rauðum og hvítum blóðkornum, blóðflögum) og örlítill hækkun á tilteknum ensímum (transamínösum, γ -GT, amýlasa) eða gallrauða (litarefni í galli sem lifrin framleiðir með því að brjóta niður blóðrauða sem er rautt litarefni) í blóðinu. Þessar breytingar ná hámarki 7 til 14 dögum eftir skurðaðgerð. Breytingarnar ganga algerlega tilbaka innan nokkurra vikna. Venjulega verður ekki vart neinna einkenna þótt þessar breytingar komi fram.

Algengar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 manns):

Velgja (ógleði), uppköst, taugakvillar (kvillar sem leggjast á taugakerfið, t.d. helftarlömun (lömunarsnertur í annarri hlið líkamans), málstol (málnotkun eða málskilningur glatast eða skerðist), umbrotakrampar (flog) og helftarblinda (blinda sem nær til hálfis sjónsviðsins í öðru eða báðum augum) og segarek (blóðtappar sem gætu stíflað blóðæðar).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 manns):

Lækkun á blóðþrýstingi, heilabjúgur (bólga í heila).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 manns) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Minnkað húðskyn (þ.e. minnkað snertiskyn) og niðurgangur (lausar eða vatnskenndar hægðir).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Gliolan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð lausnin er eðlis-efnafræðileg stöðug í 24 klst. við 25 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gliolan inniheldur

Virka innihaldsefnið er 5-aminólevúlínsýru-hýdróklóríð (5-ALA HCl). Eitt hettuglas inniheldur 1,17 g af 5-aminólevúlínsýru (5-ALA), sem samsvarar 1,5 g af 5-ALA HCl.

Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 23,4 mg af 5-ALA, sem samsvarar 30 mg af 5-ALA HCl.

Lýsing á útliti Gliolan og pakkningastærðir

Lyfið er afgreitt sem mixtúruduft, lausn. Duftið er í formi hvítrar til beinhvítrar köku. Blönduð lausnin er tær og litlaus til örllítið gulleitur vökvi.

Gliolan er afgreitt í hettuglasi og fæst í öskjum með 1, 2 og 10 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

Sími + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

Framleiðandi

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

Sími + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI

**SKILYRÐI OG TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN
LYFSINS SEM AÐILDARLÖNDIN EIGA AÐ KOMA Á**

FORSENDUR OG TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS SEM AÐILDARLÖNDIN EIGA AÐ KOMA Á

Aðildarlöndin verða að tryggja að öllum skilyrðum og takmörkunum er varða öryggi og verkun við notkun lyfsins verði komið á eins og lýst er hér á eftir.

Gliolan skal einungis notað af taugaskurðlæknum sem sótt hafa þjálfunarnámskeið sem uppfyllir þau staðalskilyrði sem tilgreind eru hér á eftir:

Áður en lyfið er sett á markað ber aðildarlöndunum að komast að samkomulagi við markaðsleyfishafa um aðgerðir til að koma eftirfarandi á fót:

- Þjálfunarnámskeiði fyrir taugaskurðlækna sem ætlað er að stuðla að því að lágmarka áhættu og efla öryggi og verkun við notkun lyfsins. Þjálfunarnámskeiðið ber að halda á fullnægjandi þjálfunarsetrum undir stjórn hæfra þjálfara. Markmið námskeiðsins er að halda í lágmarki þeim aukaverkunum sem skurðaðgerðir með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar gætu haft í för með sér (og þá einkum alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið) með fullnægjandi kennslu sem felur í sér eftirfarandi þætti:
 - a) Fræðilegan bakgrunn og meginreglur er varða skurðaðgerðir með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar og brottnáam illkynja tróðæxla, þ.m.t. aðferðir til þess að bera kennsl á svæði sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi;
 - b) Leiðbeiningar á staðnum um notkun á flúrljómunarsmásjá, m.a. með því að benda á það helsta sem farið getur úrskaiðis og leiðir til að átta sig á vandamálum;
 - c) Leiðir til þess að greina á milli mismunandi flúrljómunarstyrks og halda sig í öruggri fjarlægð frá svæðum sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi.
 - d) Framkvæmd skurðaðgerða með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar (þ.m.t. þátttaka á skurðstofu í að minnsta kosti einni skurðaðgerð með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar þar sem gefnar eru leiðbeiningar á staðnum í notkun á smásjóni eða sýnikennsla á myndmiðli um vefjabrottnám með leiðsögn flúrljómunar);
 - e) Ríkjandi skoðanir á ávinningi og áhættu frumubrottnáms í skurðaðgerð til meðferðar sjúklinga með illkynja tróðæxli;
 - f) Fræðilegur grunnur porfyrínuppsöfnunar í illkynja tróðæxlum;
 - g) Tæknileg atriði varðandi vefjabrottnám með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar;
 - h) Leiðir til að finna þá sjúklinga sem haft gætu gagn af vefjabrottnámi með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar;
 - i) Leiðbeiningar um réttar skammtastærðir af Gliolan og tímamörk lyfjagjafar og útskýringar á mikilvægi samhliða notkunar á barksterum;
 - j) Leiðir til að finna þá sjúklinga sem er hætt við að fatlast vegna taugakerfissköddunar í kjölfar vefjabrottnáms með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar, með sérstakri áherslu á málstol og aðrar grafalvarlegar staðbundnar fatlanir;
 - k) Aðferðir til þess að minnka áhættu meðan á aðgerð stendur (smásjáraðgerðatækni, taugalífedlisfræðilegt eftirlit, val á nálgun) og leiðir til að taka þær upp;
 - l) Leiðir til þess að bera kennsl á flúrljómaða vefi sem nema þarf brott með því að nota skurðsmásjá í handvirkri stillingu á skurðstofunni;
 - m) Ávinningur og áhætta vefjabrottnáms með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar.

Lágmarkskröfur sem gerðar eru til hæfs þjálfara eru:

- Að hann hafi tilskilin réttindi til þess að starfa sem taugaskurðlæknir samkvæmt gildandi reglum innanlands;
- Að hann hafi sjálfur, með góðum árangri, tekið þátt í afstöðnu þjálfunarnámskeiði eða samsvarandi námskeiði við III. stigs prófun á lyfinu;
- Að hann hafi reynslu af minnsta kosti 20 skurðaðgerðum með leiðsögn Gliolan-flúrljómunar.

Lágmarkskröfur sem gerðar eru til fullnægjandi þjálfunarseturs eru:

- Smásjá sem er sérstaklega búin til notkunar við vefjabrottnám með leiðsögn flúrljómunar;
- Nægilegur fjöldi tilvika (að minnsta kosti 10 sjúklingar á ári) af illkynja tróðæxlum (III. og IV. stigs skv. skala WHO);
- Nauðsynleg tækni til taugalífeðlisfræðilegs eftirlits við skurðaðgerðir á svæðum sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi.