

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gliolan 30 mg/ml trab għal soluzzjoni orali.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed fih 1.17 g ta' 5-aminolevulinic acid (5-ALA), li jikkorrispondi għal 1.5 g ta' 5-aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA HCl).

1 ml ta' soluzzjoni rikostitwita fih 23.4 mg ta' 5-ALA, li jikkorrispondu għal 30 mg 5-ALA HCl).

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni orali.

It-trab huwa kejk abjad għal offwajt.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Gliolan huwa indikat f'pazjenti adulti għall-wiri ta' tessut malinn waqt operazzjoni għal glijoma malinna (WHO grad III u IV).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża biss minn newrokirurgi ta' esperjenza familjari mal-kirurgija ta' glijomi malinni u għarfien profund tal-anatomija funzjonali tal-moħħ li jkunu temmew b'suċċess kors fil-kirurgija iggwidata bil-fluworexxenza.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 20 mg ta' 5-ALA HCl għal kull kilogramm ta' piż tal-gisem.

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied*

Ma sarux provi fuq pazjenti b'indeboliment klinikament rilevanti tal-fwied jew tal-kliwi. Għalhekk, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'tali pazjenti.

#### *Pazjenti anzjani*

M'hemm l-ebda struzzjonijiet speċjali għall-użu f'pazjenti anzjani b'funzjoni regolari tal-organi

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gliolan fit-tfal u adoloxxenti minn età 0 sa 18 snin ma gewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni għandha tingħata b'mod orali tliet sigħat (fuq medda ta' 2-4 sigħat) qabel l-anestesija. L-użu ta' 5-ALA taht kundizzjonijiet differenti minn dawk użati fil-provi kliniċi jinvolvi riskju mhux determinat.

#### *Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew poryphyrins.
- Tipi akuti jew kroniċi ta' poryphyria.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6 u 5.3).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-fluworessenza tat-tessut tal-moħħ indotta mill-5-ALA ma tipprovdi informazzjoni dwar il-funzjoni newroloġika preżenti tal-moħħ. Għalhekk, ir-risizzjoni ta' tessut fluworessenti għandha tiġi evalwata bir-reqqa kontra l-funzjoni newroloġika tat-tessut fluworessenti.

Għandha tingħata attenzjoni speċjali f'pazjenti b'tumur fil-vicinanza immedjata ta' funzjoni newroloġika importanti u nuqqasijiet fokali diġà eżistenti (eż. afasja, disturbi tal-vista u paresi) li ma jmorrux għall-aħjar b'kura bil-kortikosteroidi. Ir-risizzjoni ggwidata bil-fluworessenza f'dawn il-pazjenti nstab li timponi riskju akbar ta' nuqqasijiet newroloġiċi kritiċi. Għandha tinzamm distanza ta' sigurtà ta' mill-anqas 1 ċm minn żoni kortikali elokwenti jew strutturi subkortikali indipendentement mil-livell ta' fluworessenza.

Fil-pazjenti kollha b'tumur fil-vicinanza ta' funzjoni newroloġika importanti, għandhom jintużaw miżuri qabel jew waqt l-operazzjoni sabiex tiġi lokalizzata dik il-funzjoni relattiva għat-tumur biex jinżammu d-distanzi ta' sigurtà.

Wara l-ġhoti ta' dan il-prodott mediċinali, l-esponiment tal-għajnejn u tal-ġilda għal sorsi tad-dawl qawwi (eż. mixegħla ta' waqt l-operazzjonijiet, dawl tax-xemx dirett jew dawl ta' ġewwa ffukat b'mod qawwi) għandu jiġi evitat għal 24 siegħa. L-ġhoti ma' sustanzi oħra potenzjalment fototossiċi (eż. tetracyclines, sulfonamides, fluoroquinolones, estratti ta' hypericin) għandu jiġi evitat (ara wkoll sezzjoni 5.3).

Sa 24 siegħa wara li jingħata, prodotti mediċinali oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-fwied għandhom jiġu evitati.

F'pazjenti b'mard kardjovaskulari diġà eżistenti, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela billi r-rapporti fil-letteratura wrew tnaqqis fil-pressjoni sistolika u l-pressjoni diastolika tad-demm, fil-pressjoni sistolika u l-pressjoni diastolika tal-arterja pulmonari kif ukoll reżistenza vaskulari pulmonarja.

### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-pazjenti m'għandhomx ikunu esposti għal xi sustanza ta' fotosensitizzar sa gimagħtejn wara l-ġhoti ta' Gliolan.

### 4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

#### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' 5-ALA f'nisa tqal. Xi studji limitati fuq bhejjem jissuġġerixxu attività tossika fil-fetuta' 5-ALA flimkien ma' esponiment għad-dawl (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, Gliolan m'għandux jingħata waqt it-tqala.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk 5-ALA jew il-metabolit tiegħu protoporphyrin IX (PPIX) jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. L-eliminazzjoni ta' 5-ALA jew ta' PPIX fil-halib ma ġietx studjata fil-bhejjem. It-treddiġh għandu jiġi interrott għal 24 siegħa wara t-trattament b'dan il-prodott mediċinali.

#### Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-influenza ta' 5-ALA fuq il-fertilità.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti, fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu osservati wara l-użu ta' dan il-prodott mediċinali għar-risezzjoni ta' glijoma ggwidata bil-fluworessenza huma mqassmin fiż-żewġ kategoriji li ġejjin:

- reazzjonijiet immedjati li jseħhu wara l-ġhoti mill-ħalq tal-prodott mediċinali qabel l -anestesija (= effetti sekondarji speċifiċi għas-sustanza attiva)
- effetti kombinati tal-5-ALA, l-anestesija, u r-risezzjoni tat-tumur (= effetti sekondarji speċifiċi għall-proċedura).

L-aktar effetti mhux mixtieqa serji jinkludu anemija, tromboċitopenija, lewkoċitosi, disturbi newroloġiċi u tromboemboliżmu. Barra minn hekk, effetti mhux mixtieqa osservati ta' spiss ohra huma remettar, tqalligħ u zieda tal-bilirubin fid-demm, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase u amylase fid-demm.

Sommarju f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )

Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )

Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ )

Rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ )

Rari ħafna ( $\leq 1/10,000$ )

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mad-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Effetti sekondarji speċifiċi għas-sustanza:

Disturbi fil-qalb	<u>Mhux komuni:</u> pressjoni baxxa
Disturbi gastro-intestinali	<u>Mhux komuni:</u> dardir
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<u>Mhux komuni:</u> reazzjoni ta' fotosensittività, fotodermatozi

Effetti sekondarji relatati mal-proċedura

Il-firxa u frekwenza tal-effetti sekondarji newroloġiċi relatati mal-proċedura jiddependu fuq il-lokalizzazzjoni tat-tumur tal-moħħ u l-grad tar-risezzjoni tat-tessut ta' tumur li jkun qiegħed f'żoni elokwenti tal-moħħ (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	<u>Komuni ħafna:</u> anemija, tromboċitopenija, lewkoċitozi
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni:</u> disturbi newroloġiċi (eż. emiparesi, afasja, konvulzjonijiet, emianopsija) <u>Mhux komuni:</u> edima fil-moħħ <u>Rari ħafna:</u> ipoestesija
Disturbi fil-qalb	<u>Mhux komuni:</u> pressjoni baxxa
Disturbi vaskulari	<u>Komuni:</u> tromboemboliżmu
Disturbi gastro-intestinali	<u>Komuni:</u> rimettar, dardir <u>Rari ħafna:</u> dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<u>Komuni ħafna:</u> zieda fil-bilirubin fid-demm, zieda fl-alanine aminotransferase,

	žieda fl-aspartate aminotransferase, žieda fil-gamma glutamyltransferase, žieda fl-amylase fid-demm
--	---

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fi prova single-arm li kien jinkludi 21 voluntier raġel b'sahhtu, eritema tal-gilda setgħet tiġi pprovokata b'esponiment dirett għad-dawl UVA sa 24 siegħa wara l-applikazzjoni orali ta' 20 mg/kg piż tal-ġisem 5-ALA HCl. Reazzjoni avversa tal-medicina li kien jikkonsisti minn tqalligh hafif ġie rrapportat f'1 mill-21 voluntier.

Fi prova oħra ta' centru wiehed (*single-centre study*), 21 pazjent bi glijoma malinna rċevew 0.2, 2, jew 20 mg/kg ta' piż tal-ġisem ta' 5-ALA HCl segwit mir-risezzjoni tat-tumur iggwidata bil-fluworexxenza. L-unika reazzjoni avversa rrapportata f'din il-prova kien każ wiehed ta' harqa hafifa bix-xemx li seħħet f'pazjent ittrattat bl-oghla doża.

Fi prova single-arm li kien jinkludi 36 pazjent bi glijoma malinnja, reazzjonijiet avversi relatati mal-medicina kieny rapportati f'erba' pazjenti (dijarea hafifa f'pazjent minnhom, ipoestesija moderata f'pazjent ieħor, tertir moderat f'pazjent ieħor u pressjoni arterjali baxxa arterjali 30 minuta wara l-ghoti ta' 5-ALA HCl f'pazjent ieħor). Il-pazjenti kollha rċevew il-prodott medicinali f'doża ta' 20 mg/kg ta' piż tal-ġisem u kienu sottoposti għal tneħħija ggwidata bil-fluworexxenza. Iż-żmien ta' wara l-kura kien ta' 28 ġurnata.

Fi prova komparattiva ta' Fazi III, tat-tip unblinded (MC-ALS.3/GLI), 201 pazjent bi glijomi malinni rċevew 5-ALA HCl f'doża ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem u 176 minn dawn il-pazjenti kienu sottoposti għal tneħħija ggwidata bil-fluworexxenza b'radjuterapija sussegwenti. 173 pazjent irċevew tneħħija standard mingħajr ma ngħataw il-prodott medicinali u r-radjuterapija sussegwenti. Iż-żmien ta' wara l-kura kien jinkludi mill-anqas 180 jum wara l-ghoti. Reazzjonijiet avversi possibbilment relatati kienu rrapportati tal-anqas fi 2/201 (1.0%) pazjent: rimettar hafif 48 siegħa wara l-kirurgija, u fotosensittività hafifa 48 siegħa wara l-kirurgija tal-prova. Pazjent ieħor aċċidentalment irċieva doża eċċessiva tal-prodott medicinali (3000 mg minflok 1580 mg). L-insuffiċjenza respiratorja, li ġiet irrappurtata f'dan il-pazjent, kienet ġestita b'adattament tal-ventilazzjoni u telqet kompletament. Żieda għaddiena aktar evidenti ta' enzimi tal-fwied kienet osservata fil-pazjenti trattati bi 5-ALA. L-oghla valuri seħħew bejn 7 u 14-il jum wara l-ghoti. Kienu osservati židiet fil-livelli ta' amylase, bilirubin totali u lewkoċiti, iżda tnaqqis fil-livelli tat-tromboċiti u tal-eritroċiti, madankollu d-differenzi bejn il-gruppi ta' kura ma kinux statistikament sinifikanti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Fi prova klinika, pazjent ta' 63 sena b'mard kardjovaskulari magħruf aċċidentalment ingħata doża eċċessiva ta' 5-ALA HCl (3000 mg minflok 1580 mg). Waqt l-operazzjoni huwa żviluppa insuffiċjenza respiratorja, li kienet ġestita bl-adattament tal-ventilazzjoni. Wara l-kirurgija l-pazjent wera wkoll eritema fil-wieċ. Intqal li l-pazjent kien ġie espost għal aktar dawl milli permess għall-prova. L-insuffiċjenza respiratorja u l-eritema telqu kompletament.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jiġu pprovdu miżuri ta' sostenn kif meħtieġ, fosthom protezzjoni suffiċjenti minn sorsi ta' dawl qawwija (eż. dawl tax-xemx dirett).

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, sensitizzaturi użati f'terapija fotodinamika, Kodiċi ATC: L01XD04

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

5-ALA, huwa prekursor bijokimiku naturali ta' heme li jiġi metabolizzat f'sensiela ta' reazzjonijiet enzimatiċi għal porphyrins fluworexxenti, b'mod partikulari IPPIX. Is-sintezi tal-5-ALA hija regolata minn ġabra intracellulari ta' heme liberu permezz ta' mekkaniżmu ta' rispons negattiv. L-ġhoti eċċessiv ta' 5-ALA eksogenu jevita l-kontroll ta' feedback negattiv, u l-akkumulazzjoni ta' PPIX fit-tessuti bersalljati. Fil-preżenza ta' dawl viżibbli, il-floroxxenza ta' PPIX (effetti fotodinamiċi) f'ċertu tessut ibbersalljat jista' jintuża għal dijanjosi fotodinamika.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-ġhoti sistemiku ta' 5-ALA jirriżulta f'tagħbija eċċessiva tal-metaboliżmu ċellulari tal-porphyrin u l-akkumulazzjoni ta' PPIX f'diversi epitelji u tessuti tal-kanċer. It-tessut ta' glijomi malinni (WHO-grad III u IV, eż. glioblastoma multiformi, gliosarcoma jew astrocytoma anaplastika) ġie muri li jissintetizza u jakkumula porphyrins b'reazzjoni għall-ġhoti ta' 5-ALA. Il-koncentrazzjoni ta' PPIX hija sinifikattivament aktar baxxa fil-materja bajda milli fil-kortiċi u t-tumur. It-tessut li jdawwar it-tumur u l-moħħ normali jista' jiġi wkoll affettwat. Madankollu, il-formazzjoni ta' PPIX indotta mill-5-ALA hija sinifikattivament oġhla fit-tessut malinn milli fil-moħħ normali.

B'kuntrast, fit-tumuri ta' grad baxx (WHO-grad I u II, eż. medulloblastoma, oligodendroglioma) ma setgħet tiġi osservata l-ebda fluworexxenza wara l-applikazzjoni tas-sustanza attiva. Il-metastasi ċerebrali żvelaw fluworexxenza inkonsistenti jew l-ebda fluworexxenza.

Il-fenomeni tal-akkumulazzjoni ta' PPIX fi glijomi malinni ta' WHO grad III u IV jista' jiġi spjegat mit-teħid akbar ta' 5-ALA fit-tessut ta' tumor jew mudell mibdul tal-espressjoni jew attività tal-enzimi (eż. ferrochelataze) involuti fil-bijosintezi tal-emoglobina fiċ-ċelloli ta' tumor.

L-ispegazzjonijiet għat-teħid akbar ta' 5-ALA jinkludu barriera sfaxxata bejn il-moħħ u d-demm, żieda fin-neovaskularizzazzjoni, u l-espressjoni eċċessiva ta' trasportaturi tal-membrana fit-tessut ta' glijoma.

Wara stimulazzjoni b'dawl blu ( $\lambda=400-410$  nm), il-PPIX ikun fluworexxenti hafna (l-oġhla punt f' $\lambda=635$  nm) u jkun jista' jidher wara li jsiru modifikazzjonijiet xierqa għal mikroskopju newroloġiku standard.

L-emissjoni ta' fluworexxenza tista' tiġi kklassifikata bħala fluworexxenza hamra intensa (solida) (li tikkorrispondi ma' tessut ta' tumor solidu, vitali) u fluworexxenza roża mhux ċara (li tikkorrispondi ma' ċelloli ta' tumor infiltranti), filwaqt li t-tessut tal-moħħ normali nieqes mil-livelli akbar ta' PPIX jirrifletti d-dawl ultra-vjola u jidher blu.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Fi prova klinika ta' fażi I/II li kienet tinkludi 21 pazjent, kienet rilevata relazzjoni tal-effikaċja tad-doża bejn il-livelli tad-doża u l-firxa u l-kwalità tal-fluworexxenza fil-qalba tat-tumor: doži akbar ta' 5-ALA HCl tejbu l-kwalità tal-fluworexxenza u l-miżura ta' fluworexxenza tal-qalba tat-tumor meta mqabbel mad-demarkazzjoni tal-qalba tat-tumor taħt dawl abjad standard b'ton wiehed, *non-falling*. L-oġhla doża (20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem) kienet stabbilita li hija l-aktar effiċjenti.

Instab valur ta' previzjoni pożittiva ta' fluworexxenza tat-tessut ta' 84.8% (90% CI: 70.7%-93.8%). Dan il-valur kien definit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'identifikazzjoni pożittiva ta' ċelloli ta' tumor fil-bijopsiji kollha meħuda minn żoni ta' fluworexxenza dgħajfa u qawwija. Il-valur ta' previzjoni pożittiv tal-fluworexxenza qawwija kien oġhla (100.0%; 90% CI: 91.1%-100.0%) minn tal-fluworexxenza dgħajfa (83.3%; 90% CI: 68.1%-93.2%). Ir-riżultati kienu bbażati fuq prova klinika ta'

fazi II li kienet tinkludi 33 pazjent li rċewew 5-ALA HCl f' doża ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem.

Il-fluworessenza li rriżultat kienet użata bħala marker waqt l-operazzjoni għal tessuti ta' glijomi malinni bil-għan li tittejjeb ir-risuzzjoni kirurġika ta' dawn it-tumuri.

Fi prova klinika ta' fazi III bi 349 pazjent suspettati bi glijoma malinna li toqgħod għal tnehhija kompleta ta' tumor li jkabbar il-kuntrast, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal tnehhija ggwidata bil-fluworessenza wara l-ġhota ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem 5-ALA HCl jew tnehhija konvenzjonali taht dawl abjad. Tumor li jkabbar il-kuntrast ġie mneħhi f' 64% tal-pazjenti fil-grupp sperimentali meta mqabbel mat-38% tal-grupp ta' kontroll ( $p < 0.0001$ ).

Fil-viżta sitt xhur wara r-risuzzjoni tat-tumor, 20.5% tal-pazjenti trattati bil-5-ALA u 11 % tal-pazjenti li għamlu operazzjoni standard kienu hajjin fil-viżta tas-sitt xahar mingħajr progressjoni. Id-differenza kienet statistikament sinifikanti bl-użu tat-test chi-square ( $p = 0.015$ ).

Ma kienet osservata l-ebda żieda sinifikanti fis-sopravivenza globali f'din il-prova, madankollu, din ma kinetx potenzjata biex issib tali differenza.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Karatteristiċi ġenerali

Dan il-prodott mediċinali juri solubilità tajba f'soluzzjonijiet akweji. Wara l-iġestjoni, 5-ALA nnifsu ma jkunx fluworessenti iżda jiġi assorbit mit-tessut tat-tumor (ara sezzjoni 5.1) u jiġi metabolizzat b'mod intraċellulari għal porphyrins fluworessenti, l-aktar PPIX.

### Assorbiment

5-ALA bħala soluzzjoni li tinxtorob tiġi assorbita malajr u kompletament u l-ogħla livelli fil-plażma ta' 5-ALA jintlaħqu 0.5-2 sigħat wara l-ġhota b'mod orali ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem. Il-livelli fil-plażma jirritornaw għall-valuri tal-linja bażi 24 siegħa wara l-ġhota ta' doża orali ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem. L-effett tal-ikel ma ġie investigat minhabba li dan il-prodott mediċinali ġeneralment jingħata fuq stonku vojta qabel l-induzzjoni tal-anestesija.

### Distribuzzjoni u bijotrasformazzjoni

5-ALA huwa assorbit b'mod preferenzjali mill-fwied, il-kliewi, l-endotelji u l-ġilda kif ukoll minn glijomi malinni (WHO grad III u IV) u jiġi metabolizzat għal PPIX fluworessenti. Erba' sigħat wara l-ġhota orali ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem 5-ALA HCl, il-livell massimu ta' PPIX fil-plażma jintlaħaq. Il-livelli ta' PPIX fil-plażma jonqsu malajr matul l-20 siegħa suċċessivi u ma tistax tidditektjom 48 siegħa wara l-ġhota. Bid-doża orali rakkomandata ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem, il-proporzjonijiet ta' fluworessenza tat-tumor għall-moħħ normali huma ġeneralment għoljin u joffru kuntrast luċidu għall-perċezzjoni viżwali tat-tessut ta' tumor taht dawl ultra-vjola għal mill-anqas 9 sigħat.

Minbarra t-tessut ta' tumor, kienet irrappurtata fluworessenza dgħajfa tal-choroid plexus. 5-ALA jiġi wkoll assorbit u metabolizzat għal PPIX minn tessuti oħra, eż. il-fwied, il-kliewi jew il-ġilda (ara sezzjoni 4.4). Mhux magħruf it-twaħħil ta' 5-ALA mal-proteini tal-plażma.

### Eliminazzjoni

5-ALA huwa eliminat malajr b'half-life terminali ta' 1-3 sigħat. Madwar 30% ta' doża ta' 20 mg/kilogramm ta' piż tal-ġisem mogħtija b'mod orali jiġi eliminat b'mod mhux mibdul fl-awrina fi żmien 12-il siegħa.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Hemm proporzjonalità tad-doża bejn l-AUC<sub>0-inf</sub> tal-valuri ta' 5-ALA u doži orali differenti ta' dan il-prodott mediċinali.

### Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' 5-ALA f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied ma ġietx investigata.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Esperimenti standard ta' sigurtà farmakoloġika ġew imwettqa taht protezzjoni mid-dawl fil-ġurdien, il-far u l-kelb. L-ġhoti ta' 5-ALA ma jaffettwax il-funzjoni tas-sistema gastro-intestinali u tas-sistema nervuża ċentrali. Żieda żgħira fis-saluresis ma tistax tiġi eskluża.

L-ġhoti ta' darba ta' dozi għoljin ta' 5-ALA lil ġrieden jew firien iwassal għal sejbiet mhux speċifikati ta' intolleranza mingħajr abnormalitajiet makroskopiċi jew sinjali ta' tossiċità ttardjata. Studji tat-tossiċità minn dozi ripetuti li twettqu fuq il-firien u l-klieb juru reazzjonijiet avversi dipendenti fuq id-doża li jaffettwaw bidliet fl-istoloġija tal-kanal tal-bile (mhux riversibbli sa perjodu ta' rkupru ta' 14-il jum), zieda għaddiena fit-transaminases, LDH, bilirubin totali, kolesterolin totali, kreatinina, urea u rimettar (fil-klieb biss). Is-sinjali ta' tossiċità sistemika (parametri kardjovaskulari u respiratorji) sehhew b' dozi aktar għoljin fil-kelb anestetizzati: b'45 mg/kilogramm ta' piż tal-gisem minn ġol-vina ġie rreġistrat tnaqqis żgħir fil-pressjoni tad-demem tal-arterji periferali u l-pressjoni sistolika fil-ventrikolu tax-xellug. Hames minuti wara l-ġhoti, il-valuri tal-linja bazi kienu reggħu ntlahqu mill-ġdid. L-effetti kardjovaskulari li deheru huma meqjusa bhala relatati mal-ġhoti minn ġol-vina.

Il-fototossiċità osservata wara trattament bil-5-ALA *in vitro* u *in vivo* hija ovvjament marbuta mill-qrib mal-induzzjoni dipendenti fuq id-doża u l-hin tas-sintezi tal-PPIX fiċ-ċelloli jew it-tessuti mdawla. Qerda taċ-ċelloli sebaċi, nekrosi epidermika fokali b'infjammazzjoni akuta li tgħaddi u bidliet reattivi mxerrda fil-keratinoċiti kif ukoll edema sekondarja li tgħaddi u infjammazzjoni tad-dermis huma osservati. Il-ġilda esposta għad-dawl irkuprat kompletament għajr għal tnaqqis persistenti fl-għadd ta' follikuli tax-xagħar. Għalhekk, huma rakkomandati miżuri ġenerali għall-protezzjoni tal-għajnejn u l-ġilda mid-dawl għal mill-anqas 24 siegħa wara l-ġhoti ta' dan il-prodott mediċinali.

Għalkemm ma sarux studji pivotali dwar il-komportament riproduttiv u fuq l-iżvilupp ta' 5-ALA, wiehed jista' jikkonkludi li s-sintezi ta' porphyrin indotta mill-5-ALA tista' twassal għal attività embrijutossika fil-ġurdien, il-far u l-embriji tal-fellus biss fil-kundizzjoni ta' esponiment simultanju dirett għad-dawl. Dan il-prodott mediċinali, għalhekk, m'għandux jingħata lil nisa tqal. It-trattament b' doża waħda eċċessiva ta' firien b'5-ALA indebolixxa b'mod riversibbli l-fertilità tar-raġel għal ġimagħtejn wara d-dożaġġ.

Il-maġġoranza tal-istudji dwar l-effett ġenotossiku li twettqu fid-dlam ma jurux potenzjal ġenotossiku ta' 5-ALA. Il-kompost potenzjalment jikkawża fotoġenotossiċità wara l-irradjazzjoni jew l-esponiment sussegwenti għad-dawl li jkun ovvjament relatat mal-induzzjoni tas-sintezi tal-porphyrin.

Ma sarux studji *in vivo* fuq perjodu fit-tul dwar ir-riskju ta' kanċer. Madankollu, meta titqies l-indikazzjoni terapewtika, trattament orali wiehed b'5-ALA jista' ma jkunx relatat ma' xi riskju karċinogeniku potenzjali serju.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Xejn

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.



### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuh

3 snin.

#### Soluzzjoni rikostitwita

Is-soluzzjoni rikostitwita hija fizikament u kimikament stabbli għal 24 siegħa f'25°C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunjett tal-ħġieġ ta' tip II bla kulur, b'tapp tal-lastku tal-butyl li fih 1.5 g trab għal rikostituzzjoni f'50 ml ta' ilma għax-xorb.

Daqsijiet tal-pakkett: 1, 2 u 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Is-soluzzjoni orali tiġi ppreparata billi jinħall l-ammont tat-trab ta' kunjett wiehed f'50 ml ta' ilma tax-xorb. Is-soluzzjoni rikostitwita hija fluwidu ċar u mingħajr lewn għal daqsxejn fl-isfar.

Gliolan għandu jintuza darba biss – u kwalunkwe kontenut li jifdal wara l-ewwel użu għandu jintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/07/413/001-003

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 ta' Settembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 12 ta' Settembru 2012

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat fi żmien 60 jum minn meta jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju).

### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Gliolan għandu jintuza biss minn newrokirurgi li jkunu attendew għal kors ta' taħriġ skont l-istandards deskritti fid-dettall hawn taħt:

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni Għat-Tqegħid fis-Suq bi ftehim ma' l-awtoritajiet kompetenti fl-Istati Membri għandu jimplimenta, qabel it-tnedija:

- Kors ta' taħriġ għal newrokirurgi li huwa mmirat għall-minimizzazzjoni tar-riskji u biex jiġi appoġġjat l-użu sikur u effettiv għall-prodott mediċinali. Il-kors ta' taħriġ se jsehh f'centri ta' taħriġ kwalifikat li jużaw harriega kwalifikati. Dan il-kors għandu jkun magħmul minn mizuri li jimmiraw li jnaqqsu l-avvenimenti avversi assoċjati mal-kirurgija ggwidata bil-fluworexxenza ta' Gliolan (b' mod partikolari avvenimenti avversi newroloġiċi serji) permezz ta' edukazzjoni adegwata dwar:
  - a) It-teorija u l-prinċipji ewlenin tal-kirurgija ggwidata bil-fluworexxenza ta' Gliolan u risezzjoni ta' glijoma malinna, inkluż metodi ta' identifikazzjoni ta' siti elokwenti;
  - b) Struzzjonijiet fuq is-sit dwar l-użu tal-mikroskopju tal-fluworexxenza, inkluż il-perikli u l-għarfien tal-problemi;
  - c) Id-differenzazzjoni ta' l-intensità tal-fluworexxenza, filwaqt li jinżammu d-distanzi ta' sigurtà minn żoni elokwenti, eċċ.
  - d) Il-prattika tal-kirurgija ggwidata bil-fluworexxenza ta' Gliolan (inkluż il-partecipazzjoni f'għallinqas każ wiehed ta' użu ta' kirurgija ggwidata bil-fluworexxenza ta' Gliolan fis-sala ta' l-operazzjonijiet bi struzzjonijiet fuq is-sit fuq l-użu ta' mikroskopju jew demostrazzjoni ta' risezzjoni ggwidata bil-fluworexxenza permezz ta' vidjo);
  - e) L-għarfien preżenti fuq il-benefiċċji u r-riskji ta' kirurgija ċitoreduttiva fil- manigġar ta' pazjenti bi glijomi malinni;
  - f) Il-baži teoretika għall-akkumulazzjoni ta' porphyrin fi glijomi malinni;
  - g) Il-prinċipji tekniċi wara r-risezzjonijiet iggwidati bil-fluworexxenza li jużaw Gliolan;
  - h) Kif għandhom jiġu identifikati kandidati xierqa għar-risezzjonijiet iggwidati bil-fluworexxenza li jużaw Gliolan;
  - i) Kif għandu jiġi applikat Gliolan fid-dożaġġ korrett u reġimen ta' żmien, u kif għandha tiġi mifhuma l-importanza ta' kortikosteroidi li jkunu preżenti fl-istess hin;
  - j) Kif għandhom jiġu identifikati pazjenti b'riskju ta' defiċit newroloġiku li jużaw risezzjonijiet iggwidati bil-fluworexxenza li jużaw Gliolan b'fokus speċjali fuq afasji u defiċit fokali kritiku ieħor;
  - k) Tekniki għat-tnaqqis intra-operattiv tar-riskji (teknika tal-mikro-kirurgija, monitoraġġ newrofizjoloġiku, għażla tal-metodu) u kif dawn għandhom jiġu implimentati;
  - l) Kif għandha tiġi identifikata l-fluworexxenza għar-risezzjoni permezz ta' l-użu ta' mikroskopju ta' thaddim f'ambjent prattiku fis-sala ta' l-operazzjonijiet;
  - m) Il-benefiċċji u r-riskji ta' risezzjonijiet iggwidati bil-fluworexxenza li jużaw Gliolan.

Rekwiziti minimi għal harrieg kwalifikat huma:

- Ċertifikazzjoni mill-bord bhala newrokirurgu skond ir-rekwiziti lokali, nazzjonali;
- Partecipazzjoni preċedenti b'suċċess f'kors ta' taħriġ, jew kors ekwivalenti matul il-prova ta' fażi III;
- Esperjenza b'kirurgija ggwidata bil-fluworexxenza ta' Gliolan f'għallinqas 20 każ.

Rekwiziti minimi għal centru ta' taħriġ kwalifikat huma:

- Mikroskopju modifikat għal risezzjoni ggwidata bil-fluworexxenza;
- Ammont adegwat ta' pazjenti (għallinqas 10 kull sena) ta' glijomi malinni (grad III u IV ta' WHO);
- Tekniċi ta' monitoraġġ newrofizjoloġiċi għall-kirurgija f'oqsma tal-moħħ elokwenti.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gliolan 30 mg/ml trab għal soluzzjoni orali  
5-aminolevulinic acid hydrochloride

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wiehed fih 1.17 g ta' 5-aminolevulinic acid, li jikkorrispondi għal 1.5 g ta' 5-aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA HCl).

1 ml tas-soluzzjoni rikostitwita fih 23.4 mg ta' 5-aminolevulinic acid, li jikkorrispondu għal 30 mg ta' 5-aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA HCl).

### **3. LISTA TA' EĊĪPJENTI**

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni orali

1 kunjett  
2 kunjetti  
10 kunjetti

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu orali wara rikostituzzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Żmien fuq l-ixkaffa kemm iddum tajba s-soluzzjoni rikostitwita: 24 siegħa f'temperatura ta' 25 °C



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kunnett jintuza darba biss – armi kwalunkwe kontenut li jifdal wara l-ewwel użu.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**Tikketta tal-kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gliolan 30 mg/ml trab għal soluzzjoni orali  
5-aminolevulinic acid hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wiehed fih 1.17 g ta' 5-aminolevulinic acid, li jikkorrispondi għal 1.5 g ta' 5-aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA HCl).

**3. LISTA TA' EEĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni orali

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu orali wara rikostituzzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kunjett jintuża darba biss – armi kwalunkwe kontenut li jifdal wara l-ewwel użu.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

medac GmbH

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Gliolan 30 mg/ml trab għal soluzzjoni orali

5-aminolevulinic acid hydrochloride

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Gliolan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Gliolan
3. Kif għandek tiehu Gliolan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Gliolan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Gliolan u għalxiex jintuża**

Gliolan jintuża għall-vizwalizzazzjoni ta' ċerti tumuri tal-moħħ (imsejha glijomi malinni) matul kirurgija tat-tumuri.

Gliolan fih sustanza imsejha aminolevulinic acid (5-ALA). 5-ALA jakkumula preferibbilment f'ċelloli ta' tumuri fejn imbagħad jiġi ttrasformat f'sustanza simili oħra. Jekk it-tumur imbagħad jitpoġġa taht espożizzjoni ta' dawl blu, din is-sustanza ġdida temetti dawl ahmar-vjola li jgħin biex wiehed jara ahjar liema huwa t-tessut normali u liema huwa t-tessut b'tumur. Dan jgħin lill-kirurgu jnehhi t-tumur għal kollox filwaqt li jsalva t-tessut b'saħħtu.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Gliolan**

##### **Tiehux Gliolan**

- jekk inti allergiku għal 5-ALA jew porphyrins
- jekk huwa magħruf jew hemm suspett li għandek tipi akuti jew kroniċi ta' porfirja (jiġifieri disturbi li jintirtu jew jiġu akkwiziti ta' ċerti enzimi fil-passaġġ tas-sintezi tal-pigment tad-demm ahmar).
- jekk taf jew tissuspetta li inti tqila.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Gliolan.

- Wara 24 siegħa mill- l-għoti ta' din il-medicina, iprotegi **lil għajnejk u l-ġilda tiegħek minn dawl qawwi** (pereżempju dawl tax-xemx dirett jew dawl ta' ġewwa ffukat b'mod qawwi).
- Jekk għandek xi **mard tal-qalb** jew jekk kellek xi mard tal-qalb, inti għandek tinforma lit-tabib tiegħek. F'dan il-każ, din il-medicina għandha tintuża b'kawtela minhabba li l-pressjoni tad-demm tiegħek tista' titbaxxa.

##### **Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied**

Ma saru l-ebda provi fuq pazjenti b'funzjoni indebolita tal-fwied jew tal-kliwi. Għalhekk, din il-medicina għandha tintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

##### **Pazjenti anzjani**

M'hemm ebda istruzzjonijiet speċjali għal użu f'pazjenti anzjani b'funzjoni tal-organi normali.

### **Tfal u adoloxxenti (< 18 sena)**

M'hemm ebda esperjenza b'Gliolan fuq it-tfal u adoloxxenti. Għalhekk, din il-medicina m'hijiex irrikmandata f'dan il-grupp t'età.

### **Mediċini oħra u Gliolan**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, b'mod partikulari mediċini li jistgħu jikkawzaw problemi tal-ġilda meta tiġi taħt daww qawwi (per eżempju xi tipi ta' mediċini msejnin antibijotiċi), iżda wkoll mediċini miksuba mingħajr riċetta (per eżempju estratti ta' hypericin jew estratti ta' Saint John's wort). Gie rrapportat każ wiehed ta' harqa tax-xemx severa li damet għal 5 ijiem f'pazjent wara t-tehid ta' din il-medicina ma' estratt ta' hypericin. M'għandekx tiehu prodotti bħal dawn sa ġimagħtejn wara li tkun hadt Gliolan. Sa 24 siegħa wara t-tehid ta' Gliolan, evita kull medicina oħra li tista' tagħmel hsara lill-fwied.

### **Gliolan ma' ikel u xorb**

Din il-medicina ġeneralment tintuża darba biss, jiġifieri 2-4 sigħat qabel l-anestesija għal operazzjoni għal ċerti tumuri tal-moħħ imsejja glijomi. M'għandekx tiehu ikel jew xorb għal mill-inqas 6 sigħat qabel ma tinbeda l-anestesija.

### **Tqala u treddigh**

#### *Tqala*

Mhux magħruf jekk Gliolan jagħmilx hsara lil tarbija mhux imwiolda. Tuzax din il-medicina jekk inti tqila.

#### *Treddigh*

Mhux magħruf jekk din il-medicina tidholx fil-halib tas-sider. L-ommijiet li jkun qegħdin iredgħu ma għandhomx iredgħu għal 24 siegħa wara t-trattament b'din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-medicina fiha nnifisha m'għandha l-ebda effett fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

## **3. Kif għandek tiehu Gliolan**

Din il-medicina hija trab għal soluzzjoni li l-ewwel irid jithallat mal-ilma tax-xorb qabel l-użu. Dan għandu dejjem isir minn spizjar jew infermier u mhux minnek stess. Id-doża normali hija 20 mg 5-ALA HCI għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem. L-ispizjar jew infermier jikkalkula d-doża eżatta li għandek bżonn. Inti trid tixrob is-soluzzjoni ppreparata 2-4 sigħat qabel l-anestesija.

Jekk l-anestesija/kirurgija tittardja b'xi sigħat, ma jridux jingħataw dozi addizzjonali ta' din il-medicina. Jekk l-operazzjoni tittardja b'ġurnata jew aktar, tista' tittiehed doża oħra ta' din il-medicina 2-4 sigħat qabel l-anestesija.

### **Jekk tiehu Gliolan aktar milli suppost**

Jekk hadt aktar Gliolan milli suppost, it-tabib tiegħek jiddeciedi fuq il-mizuri mehtieġa biex jiġu evitati xi problemi, fosthom protezzjoni suffiċjenti minn sorsi ta' daww qawwija (per eżempju, daww tax-xemx dirett).

### **Jekk tinsa tiehu Gliolan**

Din il-medicina tingħata darba biss fil-ġum tal-operazzjoni, 2-4 sigħat qabel il-bidu tal-anestesija. Jekk tkun insejt tiehu din il-medicina matul dan il-perjodu ta' hin, mhuwiex rakkomandabbli li tehodha eżatt qabel il-bidu tal-anestesija. F'dan il-każ, l-anestesija u l-operazzjoni jridu jiġu posposti għal mill-anqas sagħtejn, jekk ikun possibbli.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Il-maġġoranza tal-effetti sekundarji serji jinkludu alterazzjonijiet ħfief fl-għadd ta' ċelluli tad-demmi (ċelluli ħomor, bojod, plejtlits), disturbi newroloġiċi (disturbi li jaffettwaw is-sistema nervuża bħal emoi paresi [paralisi parzjali fuq naħa waħda tal-ġisem] u tromboemboliżmu (emboli tad-demmi li jistgħu jsoddu l-važi tad-demmi). Effetti mhux mixtieqa oħra osservati b'mod frekwenti kienu remettar (mard), tqalligh (thossok ma tiflahx) u zieda żgħira f'ċertu enzimi (transaminases,  $\gamma$ -GT, amylase) jew bilirubin (pigment biljari li jiġi prodott fil-fwied mill-ksur tal-pigment tad-demmi aħmar) fid-demmi.

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza xi i ilment.

Effetti sekundarji jinqassmu fiż-żewġ kategoriji li ġejjin:

- effetti sekundarji immedjati wara li tkun hadt Gliolan u qabel l-anestesija
- effetti sekundarji kkombinati ta' Gliolan, l-anestesija, u t-tneħħija tat-tmur.

Wara li tkun hadt Gliolan u qabel il-bidu tal-anestesija, jistgħu jseħħu l-effetti sekundarji li ġejjin:

**Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jseħħu fuq persuna 1 f' kull 100 persuna):**

Dardir (thossok ma tiflahx), tnaqqis fil-pressure tad-demmi, reazzjonijiet tal-ġilda (pereżempju raxx, jidher qisu reazzjoni ta' harqa tax-xemx).

Flimkien mal-anestesija u r-risizzjoni tat-tumur, jistgħu jseħħu aktar effetti sekundarji:

**Effetti sekundarji komuni hafna (jistgħu jseħħ f'aktar minn persuna 1 f' kull 10):**

Bidliet ħfief fl-għadd ta' ċelloli tad-demmi (ċelloli ħomor u bojod, pjastrini) u zieda hafifa ta' xi enzimi (transaminases,  $\gamma$ -GT, amylase) jew bilirubin (pigment tal-bile prodott fil-fwied bit-tkissir ta' pigment tad-demmi aħmar) fid-demmi. Dawn il-bidliet jilhqnu l-massimu bejn 7 u 14-il jum wara l-operazzjoni. Il-bidliet jgħaddu għal kollox fi żmien ftit ġimgħat. Normalment, inti ma tesperjenza ebda sintomu meta jseħħu dawn il-bidliet.

**Effetti sekundarji komuni (jistgħu jseħħu f'aktar minn persuna 1 f'10):**

Dardir (thossok ma tiflahx), rimettar (thossok ha taqla), disturbi newroloġiċi (disturbi li jaffettwaw is-sistema nervuża bħal emiparezi (paralizi parzjali ta' naha tal-ġisem), afasja (telf totali jew parzjali tal-kapaċità li tipproduċi jew tifhem il-lingwa), konvulzjonijiet, emianopsija (għama għal nofs il-kamp viziv f'għajnejn waħda jew fl-għajnejn), u tromboemboliżmu (emboli li jistgħu jimblokkaw il-vini u l-arterji).

**Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100):**

Tnaqqis fil-pressure tad-demmi, edima fil-moħħ (nefha tal-moħħ).

**Effetti sekundarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'10,000) jew mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):**

Ipoestesija (tnaqqis tas-sens ta' ħass tiegħek) u dijarea (ippurgar mimli ilma jew laxk)

#### Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħzen Gliolan

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni rikostitwita hija stabbli fiżikament-kimikament għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25 °C

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Gliolan

Is-sustanza attiva hija 5-aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA HCl). Kunjett wiehed fih 1.17 g ta' 5-aminolevulinic acid (5-ALA), li jikkorrispondu għal 1.5 g 5-ALA HCl.

1 ml tas-soluzzjoni rikostitwita fih 23.4 mg ta' 5-aminolevulinic acid, li jikkorrispondu għal 30 mg ta' 5-ALA HCl.

### Kif jidher Gliolan u l-kontenut tal-pakkett

Din il-mediċina hija trab għal soluzzjoni orali. It-trab huwa kejk abjad għal offwajt. Is-soluzzjoni rikostitwita hija fluwidu ċar u minghajr lewn għal daqsxejn fl-isfar.

Gliolan jiġi f'kunjett tal-ħġieg u huwa ppreżentat f' pakketti ta' 1, 2 u 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

### Il-Manifattur

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.



**ANNES**

**KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI LI JRIDU JIĠU IMPLIMENTATI MILL-ISTATI  
MEMBRI**

## KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARDL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI LI JRIDU JIĠU IMPLIMENTATI MILL-ISTATI MEMBRI

L-Istati Membri jridu jiżguraw li l-kundizzjonijiet jew restrizzjonijiet kollha fir-rigward tal-użu minghajr periklu u effettiv tal-prodott mediċinali deskritti hawn taht huma implimentati:

Gliolan għandu jintuza biss minn newrokirurgi li jkunu attendew għal kors ta' taħriġ skont l-istandards deskritti fid-dettall hawn taht:

L-Istati Membri għandhom jaqblu mad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni Għat-Tqeghid fis-Suq, qabel it-tnedija, fuq miżuri għall-implimentazzjoni ta' dawn li ġejjin:

- Kors ta' taħriġ għal newrokirurgi li huwa mmirat għall-minimizzazzjoni tar-riskji u biex jiġi appoġġjat l-użu sikur u effettiv għall-prodott mediċinali. Il-kors ta' taħriġ se jsehh f'ċentri ta' taħriġ awtorizzati li jużaw harriega kwalifikati. Dan il-kors għandu jkun magħmul minn miżuri li jimmiraw li jnaqqsu l-avvenimenti avversi assoċjati mal-kirurgija ggwidata bil-fluworessenza ta' Gliolan (b'mod partikolari avvenimenti avversi newroloġiċi serji) permezz ta' edukazzjoni adegwata dwar:
  - a) It-teorija u l-prinċipji ewlenin tal-kirurgija ggwidata bil-fluworessenza ta' Gliolan u risezzjoni ta' glijoma malinna, inkluż metodi ta' identifikazzjoni ta' siti elokwenti;
  - b) Struzzjonijiet fuq is-sit dwar l-użu tal-mikroskopju tal-fluworessenza, inkluż il-perikli u l-gharfien tal-problemi;
  - c) Id-differenzazzjoni tal-intensità tal-fluworessenza, filwaqt li jinżammu d-distanzi ta' sigurtà minn żoni elokwenti;
  - d) Il-prattika tal-kirurgija ggwidata bil-fluworessenza ta' Gliolan (inkluż il-partecipazzjoni f'għallinqas każ wiehed ta' użu ta' kirurgija ggwidata bil-fluworessenza ta' Gliolan fis-sala tal-operazzjonijiet bi struzzjonijiet fuq is-sit fuq l-użu ta' mikroskopju jew demostrazzjoni ta' risezzjoni ggwidata bil-fluworessenza permezz ta' vidjo);
  - e) L-gharfien preżenti fuq il-benefiċċji u r-riskji ta' kirurgija ċitoreduttiva fil-maniggar ta' pazjenti bi glijomi malinni;
  - f) Il-baži teoretika għall-akkumulazzjoni ta' porphyrin fi glijomi malinni;
  - g) Il-prinċipji tekniċi wara r-risezzjonijiet iggwidati bil-fluworessenza li jużaw Gliolan;
  - h) Kif għandhom jiġu identifikati kandidati xierqa għar-risezzjonijiet iggwidati bil-fluworessenza li jużaw Gliolan;
  - i) Kif għandu jiġi applikat Gliolan fid-doża korretta u reġimen ta' żmien, u kif għandha tiġi mifhuma l-importanza ta' kortikosteroidi li jkunu preżenti fl-istess ħin;
  - j) Kif għandhom jiġu identifikati pazjenti b'riskju ta' defiċit newroloġiku li jużaw risezzjonijiet iggwidati bil-fluworessenza li jużaw Gliolan b'fokus speċjali fuq afażji u defiċit fokali kritiku iehor;
  - k) Tekniki għat-tnaqqis inter-operattiv tar-riskji (teknika tal-mikro-kirurgija, monitoraġġ newrofizjoloġiku, għażla tal-metodu) u kif dawn għandhom jiġu implimentati;
  - l) Kif għandha tiġi identifikata l-fluworessenza għar-risezzjoni permezz tal-użu ta' mikroskopju ta' thaddim f'ambjent prattiku fis-sala tal-operazzjonijiet;
  - m) Il-benefiċċji u r-riskji ta' risezzjonijiet iggwidati bil-fluworessenza li jużaw Gliolan.

Rekwiziti minimi għal harriega kwalifikat huma:

- Ċertifikazzjoni mill-bord bhala newrokirurgu skont ir-rekwiziti lokali, nazzjonali;
- Partecipazzjoni preċedenti b'suċċess f'kors ta' taħriġ, jew kors ekwivalenti matul il-prova ta' fażi III;
- Esperjenza b'kirurgija ggwidata bil-fluworessenza ta' Gliolan f'għallinqas 20 każ.

Rekwiziti minimi għal ċentru ta' taħriġ awtorizzat huma:

- Mikroskopju modifikat għal risezzjoni ggwidata bil-fluworessenza;

- Ammont adegwat ta' pazjenti (ghallinqas 10 kull sena) ta' glijomi malinni (grad III u IV ta' WHO);
- Tekniki ta' monitoraġġ newrofiżjoloġiċi għall-kirurgija f'oqsma tal-moħħ elokwenti.