

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En flaske inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre (5-ALA), tilsvarende 1,5 g 5-aminolevulinathydroklorid (5-ALA HCl).

1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 23,4 mg 5-ALA, tilsvarende 30 mg 5-ALA HCl.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning.  
Pulveret er en hvit til off-white masse.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Gliolan er indisert til visualisering av malignt vev under kirurgi for malignt gliom (WHO-grad III og IV) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet må bare brukes av nevrokirurger med erfaring i kirurgi for malignt gliom og med grundige og oppdaterte kunnskaper om hjernens anatomi, som har gjennomgått opplæring i fluorescensstøttet kirurgi.

#### Dosering

Anbefalt dose er 20 mg 5-ALA HCl per kilo kroppsvekt.

Det totale antallet flasker som er nødvendig for å oppnå den tiltenkte dosen for hver enkelt pasient kan fastslås i henhold til ligningen nedenfor (rundet opp til nærmeste hele flaske):

$$\text{Antall flasker} = \frac{\text{Pasientens kroppsvekt (kg)}}{75 \text{ kg/flaske}}$$

Administrasjonsvolumet som er nødvendig for å oppnå den tiltenkte dosen for hver enkelt pasient kan beregnes i henhold til ligningen nedenfor:

$$\text{Administrasjonsvolum (ml)} = \frac{\text{Pasientens kroppsvekt (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

#### *Nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Det er ikke utført studier for pasienter med klinisk relevant nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Derfor bør dette legemidlet brukes med forsiktighet til slike pasienter.

## *Eldre*

Det foreligger ingen særskilte anvisninger for bruk hos eldre pasienter med regelmessig organfunksjon.

## *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Gliolan hos barn og unge i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Oppløsningen administreres oralt tre timer (mellom 2-4 timer) før anestesi. Bruk av 5-ALA under andre forhold enn de som ble brukt ved de kliniske studiene, innebærer en ukjent risiko.

Dersom inngrepet utsettes i mer enn 12 timer, bør inngrepet flyttes til dagen etter eller senere. Det kan tas en ny dose av dette legemidlet 2–4 timer før anestesi.

## *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller porfyriener.
- Akutt eller kronisk porfyri.
- Graviditet (se pkt. 4.6 og 5.3)

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

5-ALA-indusert fluorescens i hjernevevet gir ikke informasjon om vevets underliggende neurologiske funksjon. Derfor bør valget av reseksjon av fluorescerende vev vurderes grundig opp mot den neurologiske funksjonen til det fluorescerende vevet.

En må utvise spesiell forsiktighet hos pasienter med tumor i umiddelbar nærhet av viktige neurologiske funksjoner og tidligere fokale svekkelser (f.eks. afasi, synsforstyrrelser og parese) som ikke forbedres ved kortikosteroidbehandling. Fluorescensstøttet reseksjon har hos slike pasienter vist seg å utgjøre en høyere risiko for kritiske neurologiske skader. Sikker avstand til elokvente kortikale områder og subkortikale strukturer på minst 1 cm, bør opprettholdes uavhengig av grad av fluorescens.

Hos alle pasienter med tumor i nærheten av en viktig neurologisk funksjon, bør en treffe enten pre- eller intraoperative tiltak for å lokalisere funksjonen i forhold til tumoren, slik at en kan opprettholde sikker avstand.

Falskt negative og falskt positive resultater kan forekomme ved bruk av 5-ALA til intraoperativ visualisering av malignt gliom. Ikke-fluorescerende vev i operasjonsfeltet utelukker ikke forekomst av tumor hos pasienter med gliom. Det kan også ses fluorescens i områder med unormalt hjernevev (slik som reaktive astrocytter, atypiske celler), nekrotisk vev, inflammasjon, infeksjoner (slik som sopp- eller bakterieinfeksjoner og abscesser), CNS-lymfom eller metastaser fra andre tumortyper.

Etter administrering av dette legemidlet bør en unngå eksponering av øyne og hud for sterke lyskilder (f.eks. operasjonslamper, direkte sollys eller kraftig, direkte innendørsbelysning) i 24 timer.

Samtidig administrasjon med andre potensielt fototoksiske stoffer (f.eks. tetrasykliner, sulfonamider, fluorokinoloner, hypericinekstrakter) bør unngås (se også pkt. 5.3).

Innen 24 timer etter administrasjon bør bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler unngås.

Hos pasienter med tidligere kardiovaskulær sykdom bør dette legemidlet brukes med forsiktighet, da det er rapportert om nedsatt systolisk og diastolisk blodtrykk, nedsatt systolisk og diastolisk trykk i pulmonalarterien samt pulmonal vaskulær motstand.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Pasientene må ikke utsettes for fotosensibiliserende stoffer i opptil 2 uker etter administrasjon av Gliolan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data på bruk av 5-ALA hos gravide kvinner. Noen begrensede dyrestudier antyder embryotoksisk aktivitet for 5-ALA sammen med lyseksponering (se pkt. 5.3). Derfor skal ikke Gliolan brukes under graviditet.

##### Amming

Det er ukjent om 5-ALA eller dets metabolitt protoporfyrin IX (PPIX) blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Overgang av 5-ALA eller PPIX til morsmelk er ikke studert hos dyr. Ammingen bør stanses i 24 timer etter behandling med dette legemidlet.

##### Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende virkningen av 5-ALA på fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ikke relevant, behandlingen selv vil ha påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De observerte bivirkningene etter bruk av dette legemidlet til fluorescensstøttet gliomreseksjon kan deles inn i disse to kategoriene:

- umiddelbare reaksjoner som oppstår etter oral administrasjon av legemidlet og før induksjon av anestesi (= virkestoffspesifikke bivirkninger)
- kombinerte effekter av 5-ALA, anestesi og tumorreseksjon (= inngrepsspesifikke bivirkninger)

De alvorligste bivirkningene omfatter anemi, trombocytopeni, leukocytose, nevrologiske lidelser og tromboemboli. Andre hyppig observerte bivirkninger er oppkast, kvalme og økning av nivåene av bilirubin, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, gamma-glutamyltransferase og amylase i blodet,

##### Tabulert oversikt over bivirkninger

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )

Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### Virkestoffspesifikke bivirkninger:

Hjertesykdommer	Mindre vanlige:	hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige:	kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige:	fotosensitivitetsreaksjon, fotodermatose

### Inngrepsspesifikke bivirkninger

Omfanget og hyppigheten av inngrepsspesifikke, nevrologiske bivirkninger er avhengig av lokaliseringen av hjernetumoren og graden av reseksjon av tumorvev i elokvente hjerneområder (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige:	anemi, trombocytopeni, leukocytose
Nevrologiske sykdommer	Vanlige:	nevrologiske lidelser (f.eks. hemiparese, afasi, konvulsjoner, hemianopsi)
	Mindre vanlige:	hjerneødem
	Svært sjeldne:	hypestesi
Hjertesykdommer	Mindre vanlige:	hypotensjon
Karsykdommer	Vanlige:	tromboemboli
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige:	oppkast, kvalme
	Svært sjeldne:	diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige:	økt bilirubinnivå i blodet, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, økt blodamylase

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved en en-armet studie som omfattet 21 friske, mannlige frivillige kunne erytem fremkalles på huden ved direkte eksponering for UVA-lys opptil 24 timer etter oral administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl. En bivirkning med mild kvalme ble rapportert hos 1 av de 21 frivillige.

Ved en annen enkeltcenterstudie fikk 21 pasienter med malignt gliom 0,2, 2 eller 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl etterfulgt av fluorescensstøttet tumorreseksjon. De eneste bivirkningene som ble rapportert ved denne studien, var ett tilfelle av mild solbrenthet hos en pasient som ble behandlet med høyeste dose.

Ved en en-armet studie som omfattet 36 pasienter med malignt gliom, ble det rapportert om bivirkninger hos 4 pasienter (mild diaré hos en pasient, moderat hypestesi hos en annen pasient, moderat kuldefølelse hos en annen pasient og arteriell hypotensjon 30 minutter etter administrasjon av 5-ALA hos en annen pasient). Alle pasienter fikk legemiddelet i en dose på 20 mg/kg kroppsvekt og gjennomgikk fluorescensstøttet reseksjon. Oppfølgingstiden var 28 dager.

Ved en sammenlignende, ublindert fase III-studie (MC-ALS.3/GLI) fikk 201 pasienter med maligne gliomer 5-ALA HCl med en dose på 20 mg/kg kroppsvekt, og 176 av disse pasientene gjennomgikk fluorescensstøttet reseksjon med påfølgende radioterapi. 173 pasienter fikk standard reseksjon uten administrasjon av legemiddelet og med påfølgende radioterapi. Oppfølgingstiden var minst 180 dager etter administrasjon. Bivirkninger som i det minste muligens var relatert til behandlingen, ble rapportert hos 2/201 (1,0 %) av pasientene: mildt oppkast 48 timer etter kirurgi og mild fotosensitivitet 48 timer etter kirurgi i studien. En annen pasient fikk ved et uhell en overdose av legemiddelet (3000 mg i stedet for 1580 mg). Pulmonalinsuffisiens ble rapportert for denne pasienten, og denne bivirkningen ble håndtert ved tilpasset ventilasjon og var forbigående. En mer uttalt transient økning i leverenzymene uten kliniske

symptomer ble observert hos pasientene som ble behandlet med 5-ALA. Toppverdiene oppsto mellom 7 og 14 dager etter administrasjon. Økte nivåer av amylase, totalt bilirubin og leukocytter, men reduserte nivåer av trombocytter og erytrocytter ble observert, men forskjellene mellom behandlingsgruppene var ikke statistisk signifikant.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

I en klinisk studie fikk en 63 år gammel pasient med kjent kardiovaskulær sykdom ved et uhell en overdose med 5-ALA HCl (3000 mg i stedet for 1580 mg). Under kirurgi utviklet han pulmonalinsuffisiens, som ble håndtert med tilpasset ventilasjon. Etter kirurgi hadde pasienten også erytem i ansiktet. Det ble fastslått at pasienten hadde vært eksponert for mer lys enn det som var tillatt for studien. Pulmonalinsuffisiensen og erytemet ble fullstendig tilhelet.

Ved en eventuell overdose bør en sørge for nødvendige støttetiltak, inkludert tilstrekkelig beskyttelse fra sterke lyskilder (f.eks. direkte sollys).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, sensibiliserende stoffer brukt til fotodynamisk terapi, ATC-kode: L01XD04

#### Virkningsmekanisme

5-ALA er en naturlig biokjemisk forløper for heme, som metaboliseres i en serie av enzymatiske reaksjoner på fluorescerende porfyriner, særlig PPIX. 5-ALA-syntesen reguleres av en intracellulær mengde av fri heme gjennom en negativ feedbackmekanisme. Administrasjon av for store mengder av eksogent 5-ALA forhindrer negativ tilbakekoblingskontroll og det vil skje en opphopning av PPIX i målvevet. Ved belysning i det synlige spekteret kan fluorescens av PPIX (fotodynamisk effekt) i visse målvevstyper brukes til å stille en fotodynamisk diagnose.

#### Farmakodynamiske effekter

Systemisk administrasjon av 5-ALA fører til en overbelastning av den cellulære porfyrinmetabolismen og en akkumulering av PPIX i forskjellig epitel- og kreftvev. Malignt gliomvev (WHO-grad III og IV, f.eks. glioblastoma, gliosarkom eller anaplastisk astrocytom) er også påvist å syntetisere og akkumulere porfyriner som respons på 5-ALA-administrasjon. Konsentrasjonen av PPIX er signifikant lavere i hvit substans enn i korteks og tumor. Vevet rundt tumoren og normalt hjernevev kan også påvirkes. 5-ALA-indusert PPIX-dannelse forekommer imidlertid i signifikant større grad i malignt vev enn i normalt hjernevev.

På den andre siden ble det ikke observert fluorescens etter administrasjon av virkestoffet ved lavgradige tumorer (WHO-grad I og II, f.eks. oligodendroglioma). Medulloblastomer eller hjernemetastaser viste ukonsistente resultater eller ingen fluorescens.

Fenomenet PPIX-akkumulering ved maligne gliomer i WHO-grad III og IV kan forklares av det høyere 5-ALA-opptaket i tumorvevet og et endret mønster i ekspresjonen av eller aktiviteten til enzymene (f.eks. ferrochelatase) som er involvert i hemoglobinbiosyntesen i tumorceller. Forklaringer på det høyere 5-ALA-opptaket omfatter forstyrrelse av blod/hjerne-barrieren, økt neovaskularisering og overekspresjon av membrantransportører i gliomvevet.

Etter eksitasjon med blått lys ( $\lambda=400-410$  nm), er PPIX sterkt fluorescerende (topp ved  $\lambda=635$  nm) og kan visualiseres etter egnet modifikasjon av et standard nevrokirurgisk mikroskop.

Fluorescensavgivelsen kan klassifiseres som intens (hel), rød fluorescens (som tilsier vitalt, helt tumorvev) og svakt rosa fluorescens (som tilsier infiltrerende tumorceller), mens normalt hjernevev som mangler forsterkede PPIX-nivåer reflekterer det fiolettblå lyset og ser blå ut.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

I en fase I/II-studie med 21 pasienter ble det påvist et doseeffektforhold mellom dosenivåer og omfanget og kvaliteten på fluorescens i tumorkjernen: Høyere doser av 5-ALA forsterket fluorescenskvaliteten og fluorescensomfanget til tumorkjernen sammenlignet med avgrensningen av tumorkjernen under standard, hvit belysning på monoton, ikke-fallende måte. Den høyeste dosen (20 mg/kg kroppsvekt) ble påvist å være den mest effektive.

En positiv, anslått verdi for vevsfluorescens på 84,8 % (90 % KI: 70,7 %-93,8 %) ble påvist. Denne verdien ble definert som prosentandelen pasienter med positiv tumorcelleidentifikasjon i alle biopsier hentet fra områder med svak og sterk fluorescens. Den positive, anslåtte verdien for sterk fluorescens var høyere (100,0 %; 90 % KI: 91,1 %-100,0 %) enn for svak fluorescens (83,3 %; 90 % KI: 68,1 %-93,2 %). Resultatene var basert på en fase II-studie med 33 pasienter som fikk 5-ALA HCl med en dose på 20 mg/kg kroppsvekt.

Resulterende fluorescens ble brukt som en intraoperativ markør for malignt gliomvev med formål å forbedre den kirurgiske reseksjonen av disse tumorene.

I en fase III-studie ble 349 pasienter med mistenkt malignt gliom med planlagt reseksjon av kontrastforsterket tumor, randomisert til fluorescensstøttet reseksjon etter administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl eller tradisjonell reseksjon under hvitt lys. Kontrastforsterkende tumor ble resesert hos 64 % av pasientene i studiegruppen sammenlignet med 38 % i kontrollgruppen ( $p < 0,0001$ ). Ved avtale seks måneder etter tumorreseksjonen var 20,5 % av pasientene som ble behandlet med 5-ALA og 11 % av pasientene som gjennomgikk standardkirurgi, i live uten sykdomsprogresjon. Forskjellen var statistisk signifikant ved bruk av chi-kvadrat-test ( $p=0,015$ ). Ingen signifikant økning i den generelle overlevelsesshyppigheten er observert ved denne studien, men den hadde heller ikke styrke til å påvise en slik forskjell.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Generelle egenskaper

Dette legemidlet har god løselighet i vandige oppløsninger. Etter svelging er ikke 5-ALA fluorescerende i seg selv, men tas opp av tumorvevet (se pkt. 5.1) og metaboliseres intracellulært til fluorescerende porfyriner, hovedsakelig PPIX.

### Absorpsjon

5-ALA som oral oppløsning absorberes raskt og fullstendig, og topp plasmanivåer på 5-ALA nås 0,5-2 timer etter oral administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt. Plasmanivåene går tilbake til baselineverdier 24 timer etter administrasjon av en oral dose på 20 mg/kg kroppsvekt. Effekt av matinntak er ikke undersøkt, fordi dette legemidlet hovedsakelig gis på tom mage før induksjon av anestesi.

### Distribusjon og biotransformasjon

5-ALA tas hovedsakelig opp av lever, nyrer, endotelceller og hud, samt av maligne gliomer (WHO-grad III og IV) og metaboliseres til fluorescerende PPIX. Fire timer etter oral administrasjon av 20 mg/kg kroppsvekt 5-ALA HCl nås maksimalt plasmanivå av PPIX. Plasmanivået av PPIX synker raskt over de neste 20 timene, og kan ikke påvises lenger 48 timer etter administrasjon. Ved anbefalt oral dose på 20 mg/kg kroppsvekt er fluorescensforholdet for tumor og normalt hjernevev vanligvis høyt, og gir lysende kontrast for visualisering av tumorvev under fiolettblått lys i minst 9 timer.

I tillegg til i tumorvevet ble det rapportert om svak fluorescens i plexus chorioideus. 5-ALA tas også opp og metaboliseres til PPIX av annet vev, f.eks. lever, nyrer eller hud (se pkt. 4.4). Plasmaproteinbindingen av 5-ALA er ukjent.

### Eliminasjon

5-ALA elimineres raskt, med en terminal halveringstid på 1-3 timer. Omtrent 30 % av en oralt administrert dose på 20 mg/kg kroppsvekt skilles ut uendret i urinen innen 12 timer.

### Linearitet/ikke-linearitet

Det er doseproporsjonalitet mellom  $AUC_{0-inf}$  for 5-ALA-verdier og forskjellige orale doser av dette legemidlet.

### Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Farmakokinetikken til 5-ALA hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Standardeksperimenter av sikker farmakologi ble utført under lysbeskyttelse hos mus, rotter og hunder. 5-ALA-administrasjon påvirker ikke funksjonen i mage-tarmkanalen og sentralnervesystemet. En lett økning i saluresis kan ikke utelukkes.

En enkelt administrasjon av høye doser av 5-ALA til mus eller rotter fører til uspesifikke funn av intoleranse uten makroskopiske unormaliteter eller tegn på forsinket toksisitet. Studier av toksisitet ved gjentatt dose som ble utført hos rotter og hunder, viste doseavhengige bivirkninger som påvirket galleveihistologien (ikke-reversibel innenfor en restitusjonsperiode på 14 dager), forbigående økninger i transaminaser, LDH, totalt bilirubin, totalt kolesterol, kreatinin, urea og oppkast (kun hos hunder). Tegn på systemisk toksisitet (kardiovaskulære og respiratoriske parametre) oppsto ved høyere doser hos anesteserte hunder: ved 45 mg/kg kroppsvekt intravenøst ble det registrert en lett reduksjon i perifert arterielt blodtrykk og systolisk trykk i venstre ventrikel. Fem minutter etter administrasjon var baselineverdiene nådd igjen. De observerte kardiovaskulære effekter anses å være relatert til den intravenøse administrasjonsveien.

Fototoksisiteten som ble observert etter 5-ALA-behandling *in vitro* og *in vivo* er tydelig nært forbundet med dose- og tidsavhengig induksjon av PPIX-syntesen i bestrålte celler eller vev. Destruksjon av talgkjertelceller, fokal epidermal nekrose med forbigående akutt inflammasjon og diffuse reaktive endringer i keratinocytene samt forbigående sekundært ødem og inflammasjon i dermis er observert. Hud eksponert for lys ble fullstendig restituert, bortsett fra en vedvarende reduksjon i antallet hårfollikler. Derfor anbefales generelle lysbeskyttelsestiltak for øyne og hud i minst 24 timer etter administrasjon av dette legemidlet.

Selv om pivotalstudier av reproduktiv og utviklingsmessig atferd for 5-ALA ikke er utført, kan en konkludere med at 5-ALA-indusert porfyrinsyntese kan føre til embryotoksisk aktivitet hos mus-, rotte- og kyllingembryo kun under forhold med direkte, samtidig lyseksponering. Dette legemidlet bør derfor ikke administreres til gravide. Behandling av rotter med for store enkeltdoser 5-ALA svekket fertiliteten reversibelt hos hannrottene i to uker etter dosering.



Hoveddelen av gentoksisitetsstudiene som ble utført i mørket, viste intet gentoksisk potensiale for 5-ALA. Forbindelsen fremkaller potensielt fotogentoksisitet etter påfølgende bestråling eller lyseksponering, som tydelig er relatert til induksjon av porfyrinsyntese. Langsiktige karsinogenisitetsstudier *in vivo* er ikke utført. Når en vurderer den terapeutiske indikasjonen, er det ikke sikkert at én enkelt oral behandling med 5-ALA vil være relatert til alvorlig, potensiell karsinogen risiko.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnet flaske

3 år.

#### Rekonstituert oppløsning

Den rekonstituerte oppløsningen er fysisk/kjemisk stabil i 24 timer ved 25 °C.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Fargeløs flaske av type I-glass med butylgummipropp med innhold av 1,5 g pulver til rekonstituering i 50 ml drikkevann.

Pakningsstørrelser: 1, 2 og 10 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Miksturen tilberedes ved å løse opp pulveret i en flaske i 50 ml drikkevann. Én flaske med Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning rekonstituert i 50 ml drikkevann korresponderer med en total dose på 1500 mg 5-aminolevulinathydroklorid (5-ALA HCl). Den rekonstituerte oppløsningen er en klar og fargeløs til lett gulaktig væske.

Gliolan er kun til engangsbruk og eventuelt gjenværende innhold etter første gangs bruk må avhendes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

photonamic GmbH & Co. KG  
Eggerstedter Weg 12  
25421 Pinneberg  
Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/413/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. september 2007  
Dato for siste fornyelse: 30. august 2012

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Lyocontract GmbH  
Pulverwiese 1  
38871 Ilsenburg  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Gliolan må bare brukes av nevrokirurger som har gjennomgått et opplæringskurs i samsvar med kravene oppført nedenfor:

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, i samsvar med krav fra vedkommende myndigheter i medlemsstatene, før lansering gjennomføre:

- et opplæringskurs for nevrokirurger som sikter på risikominimering og å støtte sikker og effektiv bruk av legemidlet. Kurset vil finne sted ved kvalifiserte opplæringscentre og ledes av kvalifiserte kursledere. Kurset skal bestå av tiltak som sikter på å minimalisere bivirkningene forbundet med Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi (spesielt alvorlige nevrologiske bivirkninger) gjennom tilstrekkelig opplæring om:
  - a) teorien og hovedprinsippene ved Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi og reseksjon av maligne gliomer, inkludert metoder for identifisering av elokvente steder,
  - b) instruering på stedet i bruk av fluorescensmikroskop, inkludert vanlige feil og gjenkjenning av problemer,
  - c) differensiering av fluorescensintensitet, opprettholde sikker avstand fra elokvente områder osv.
  - d) øvelse i Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi (inkludert deltakelse i minst ett tilfelle av bruk av Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi i operasjonsstue med instruksjoner på stedet i bruk av mikroskop eller demonstrasjon av fluorescensstøttet reseksjon per video),
  - e) gjeldende oppfatning av fordelene og risikoene ved cytoreduktiv kirurgi ved behandling av pasienter med maligne gliomer,
  - f) det teoretiske grunnlaget for porfyrinakkumulering for maligne gliomer,
  - g) de tekniske prinsippene ved fluorescensstøttet reseksjon ved bruk av Gliolan,
  - h) hvordan en identifiserer egnede kandidater for fluorescensstøttet reseksjon ved bruk av Gliolan,
  - i) bruk av Gliolan med riktig dose og timing, og forståelse av betydningen av samtidige kortikosteroider,
  - j) hvordan en identifiserer pasienter med risiko for nevrologiske mangler under fluorescensstøttede reseksjoner med Gliolan med spesielt fokus på afasi og andre kritiske fokale svekkelser,
  - k) teknikker for intraoperativ risikoreduksjon (mikrokirurgisk teknikk, nevrofysiologisk overvåking, valg av tilnæringsmetode) og hvordan disse iverksettes,
  - l) identifisering av fluorescens for reseksjon ved å bruke operasjonsmikroskop i praktiske omgivelser i operasjonsstuen,
  - m) fordeler og risiko ved fluorescensstøttede reseksjoner ved bruk av Gliolan.

Minstekrav for en kvalifisert instruktør er:

- sertifisering som nevrokirurg i samsvar med lokale, nasjonale krav,
- tidligere vellykket gjennomført deltakelse i opplæringskurs eller tilsvarende kurs under fase III-studien,
- erfaringer fra bruk av Gliolan-fluorescensstøttet kirurgi i minst 20 tilfeller.

Minstekrav for et kvalifisert opplæringscenter er:

- mikroskop modifisert for fluorescensstøttet reseksjon,
- tilstrekkelig kasustilgang (minst 10 pasienter per år) med maligne gliomer (WHO-grad III og IV),
- nevrofysiologiske overvåkingsteknikker for kirurgi i elokvente hjerneområder.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE EMBALLASJE**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning  
5-aminolevulinathydroklorid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En flaske inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre, tilsvarende 1,5 g 5-aminolevulinathydroklorid (5-ALA HCl).

1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 23,4 mg 5-aminolevulinsyre, tilsvarende 30 mg 5-aminolevulinathydroklorid (5-ALA HCl).

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, oppløsning

1 flaske  
2 flasker  
10 flasker

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til oral bruk etter rekonstituering.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**



**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato  
Holdbarhet for rekonstituert oppløsning: 24 timer ved 25 °C.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Flaske til engangsbruk – kast eventuelt gjenværende innhold etter første gangs bruk.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

photonamic GmbH & Co. KG  
Eggerstedter Weg 12  
25421 Pinneberg  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT PÅ FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning  
5-aminolevulinathydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En flaske inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre, tilsvarende 1,5 g 5-aminolevulinathydroklorid (5-ALA HCl).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til oral bruk etter rekonstituering.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Flaske til engangsbruk – kast eventuelt gjenværende innhold etter første gangs bruk.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

photonamic GmbH & Co. KG

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Gliolan 30 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning 5-aminolevulinathydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Gliolan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Gliolan
3. Hvordan du bruker Gliolan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gliolan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Gliolan er og hva det brukes mot**

Gliolan brukes til visualisering av visse hjernesvulster (kalt maligne gliomer) under kirurgisk fjerning av svulster.

Gliolan inneholder et virkestoff som kalles aminolevulinsyre (5-ALA). 5-ALA oppsamles først og fremst i svulstceller, og der omdannes det til et annet lignende stoff. Hvis svulsten eksponeres for blått lys, avgir dette nye stoffet et rødfiolett lys som gjør det lettere å se hva som er normalt vev, og hva som er svulstvev. Dette hjelper kirurgen å fjerne svulsten, uten å fjerne det friske vevet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Gliolan**

##### **Bruk ikke Gliolan**

- dersom du er allergisk overfor 5-ALA eller porfyriner.
- dersom du har eller tror du har akutte eller kroniske typer av porfyri (dvs. arvelige eller ervervede lidelser forbundet med visse enzymer i dannelsen av rødt blodpigment).
- dersom du er eller tror du kan være gravid.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Gliolan.

- I 24 timer etter at du har fått dette legemidlet **bør du beskytte øyne og hud mot sterkt lys** (f.eks. direkte sollys eller kraftig, direkte innendørsbelysning).
- Informer legen din hvis du har **hjertesykdom** eller tidligere har hatt hjerteproblemer. I slike tilfeller må dette legemidlet brukes med forsiktighet, fordi det kan redusere blodtrykket ditt.

##### **Nedsatt nyre- eller leverfunksjon**

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Derfor bør dette legemidlet brukes med forsiktighet til slike pasienter.

##### **Eldre**

Det foreligger ingen spesielle instruksjoner for bruk hos eldre pasienter med normal organfunksjon.

### **Barn og ungdom (under 18 år)**

Det er ingen erfaring med Gliolan hos barn og ungdom. Derfor anbefales ikke dette legemidlet til denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Gliolan**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, særlig legemidler som kan ha forårsaket hudproblemer når huden har vært utsatt for sterkt lys (f.eks. enkelte typer legemidler som kalles antibiotika). Dette gjelder også reseptfrie legemidler (f.eks. hypericin- eller johannesurttekstrakter).

Det er rapportert om ett tilfelle med kraftig solbrenthet som varte i 5 dager hos en pasient etter samtidig bruk av dette legemiddelet og et hypericinekstrakt. Du bør ikke bruke noen slike preparater i de første 2 ukene etter at du har tatt Gliolan.

I 24 timer etter bruk av Gliolan må du unngå andre legemidler som kan skade leveren.

### **Inntak av Gliolan sammen med mat og drikke**

Dette legemiddelet brukes vanligvis bare én gang, nemlig 2-4 timer før anestesi ved kirurgi for visse typer hjernesvulster, som kalles maligne gliomer. Du må ikke spise eller drikke i minst 6 timer før anestesen startes.

### **Graviditet og amming**

#### *Graviditet*

Det er ikke kjent om Gliolan kan skade fosteret. Ikke bruk dette legemidlet hvis du er gravid.

#### *Amming*

Det er ikke kjent om dette legemidlet utskilles i morsmelk. Ammende mødre bør ikke amme i 24 timer etter behandling med dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Gliolan**

Dette legemidlet er et pulver, som må løses opp i drikkevann før bruk. Dette gjøres alltid av en farmasøyt eller sykepleier. Du skal ikke gjøre det selv. Vanlig dose er 20 mg 5-ALA HCl per kilo kroppsvekt. Farmasøyt eller sykepleier beregner den nøyaktige dosen du trenger og mengden oppløsning (i ml) du må drikke. Du må drikke den tilberedte oppløsningen 2-4 timer før anestesi.

Dersom inngrepet utsettes i mer enn 12 timer, bør inngrepet flyttes til dagen etter eller senere. Det kan tas en ny dose av dette legemidlet 2-4 timer før anestesi.

### **Dersom du tar for mye av Gliolan**

Hvis du har tatt mer Gliolan enn du skal, avgjør legen hvilke tiltak som skal treffes for å unngå problemer, blant annet tilstrekkelig beskyttelse mot sterke lyskilder (f.eks. direkte sollys).

### **Dersom du har glemt å ta Gliolan**

Dette legemidlet gis på dagen for inngrepet, 2-4 timer før anestesimiddelet gis. Hvis du har glemt å ta dette legemidlet i løpet av denne perioden, bør det ikke tas like før anestesi starter. I slike tilfeller må anestesi og kirurgi utsettes i minst 2 timer, om mulig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene omfatter lette forandringer i blodcelletall (røde og hvite blodceller, blodplater), lidelser som påvirker nervesystemet (nevrologiske lidelser) som delvis paralyse av den ene siden av kroppen (hemiparese) og blodpropper som kan tilstoppe blodårer (tromboemboli). Andre hyppig observerte bivirkninger er oppkast, følelse av å være uvel (kvalme) og lett økning av nivåene av noen enzymer (transaminaser,  $\gamma$ -GT, amylase) eller bilirubin (et pigment i galle som produseres i leveren ved nedbrytning av røde blodpigmenter) i blodet.

Gi beskjed til legen med en gang hvis du opplever noen plager.

Bivirkningene deles inn i følgende to kategorier:

- Umiddelbare bivirkninger etter å ha tatt Gliolan og før anestesi
- Kombinerte bivirkninger av Gliolan, anestesi og fjerning av svulst (tumorreseksjon).

Etter inntak av legemidlet og før anestesi kan disse bivirkningene oppstå:

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):**

Følelse av å være uvel (kvalme), nedsatt blodtrykk (hypotensjon), hudreaksjoner (f.eks. utslett, solbrenthetslignende reaksjoner).

I kombinasjon med anestesi og fjerning av svulst kan disse bivirkningene oppstå:

#### **Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):**

Milde endringer i antallet blodlegemer (røde og hvite blodlegemer, blodplater), og svak økning av noen enzymer (transaminaser,  $\gamma$ -GT, amylase) eller bilirubin (et gallepigment som produseres i leveren når røde blodlegemer brytes ned) i blodet. Disse endringene når en topp mellom 7 og 14 dager etter inngrepet. Endringene går fullstendig tilbake i løpet av få uker. Vanligvis vil du ikke oppleve symptomer når disse endringene oppstår.

#### **Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):**

Følelse av å være uvel (kvalme), oppkast, lidelser som påvirker nervesystemet (nevrologiske lidelser) som delvis lammelse i den ene siden av kroppen (hemiparese), totalt eller delvis tap av evnen til å bruke eller forstå språk (afasi), anfall (kramper) og blindhet på halve synsfeltet på det ene eller begge øynene (hemianopsi) og blodpropp som kan tette igjen blodkar (tromboemboli).

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):**

Redusert blodtrykk (hypotensjon), hevelse i hjernen (hjerneødem).

#### **Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer) eller ikke kjent (kan påvirke et ukjent antall personer):**

Nedsatt berøringsfølsomhet (hypestesi) og løs eller vannaktig avføring (diaré).



## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Gliolan**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den rekonstituerte oppløsningen er fysisk og kjemisk stabil i 24 timer ved 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Gliolan**

Virkestoffet er 5-aminolevulinathydroklorid (5-ALA HCl). En flaske inneholder 1,17 g 5-aminolevulinsyre (5-ALA), tilsvarende 1,5 g (5-ALA HCl).

1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 23,4 mg 5-ALA, tilsvarende 30 mg (5-ALA HCl).

### **Hvordan Gliolan ser ut og innholdet i pakningen**

Dette legemidlet er et pulver til mikstur, oppløsning. Pulveret er en hvit til off-white masse. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar og fargeløs til lett gulaktig væske.

Gliolan leveres på flaske og er tilgjengelig i pakninger på 1, 2 og 10 flasker. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

photonamic GmbH & Co. KG

Eggerstedter Weg 12

25421 Pinneberg

Tyskland

### **Tilvirker**

Lyocontract GmbH

Pulverwiese 1

38871 Ilsenburg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien, Nederland**

Pharmanovia Benelux B.V.  
Burgemeester Guljélaan 2  
NL-4837 CZ Breda  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande  
Tel/Tél: + 31 (0)76 5600030  
info.benelux@pharmanovia.com

**България, Deutschland, Eesti, Ελλάδα,  
Hrvatska, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva,  
Luxembourg/Luxemburg, Magyarország,  
Malta, Österreich, România, Slovenija/  
United Kingdom (Northern Ireland)**

medac GmbH  
Theaterstraße 6  
D-22880 Wedel  
Германия/Deutschland/Saksamaa/Γερμανία/  
Njemačka/Þýskaland/Vācija/Vokietija/  
Allemagne/Németország/Il-Ġermanja/Germania/  
Nemčija/Germany  
Тел./Tel/Sími/Τηλ/Tél: + 49 (0)4103 8006-0  
gliolan@medac.de

**Česká republika**

medac GmbH organizační složka  
Horní 12  
CZ 639 00 Brno  
Tel: + 420 543 233 857  
czech@medac.eu

**Danmark**

medac GmbH  
Bagerstræde 28, 1.  
DK-4640 Faxe  
Tlf: + 46 (0)340 64 54 70  
info@medac.dk

**España**

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Tel: + 34 93 205 86 86

**France**

medac SAS  
23 rue Pierre Gilles de Gennes  
F-69007 Lyon  
Tél: + 33 (0)4 37 66 14 70  
infomed@medac.fr

**Italia**

medac pharma s.r.l. a socio unico  
Via Viggiano 90  
I-00178 Roma  
Tel: + 39 06 51 59 121  
info@medacpharma.it

**Norge**

medac Skandinavia  
Postboks 84  
N-1312 Slepnden  
Tlf: +47 90 63 81 04  
info@medac.no

**Polska**

medac GmbH Sp. z o.o.  
Oddział w Polsce  
ul Postępu 21 B  
PL-02-676 Warszawa  
Tel.: + 48 22 430 00 30  
kontakt@medac.pl

**Portugal**

medac GmbH  
sucursal em Portugal  
Alameda António Sérgio nº22 6°C  
P-1495-132 Algés  
Tel: + 351 21 410 75 83/4  
geral@medac.de

**Slovenská republika**

medac GmbH  
organizačná zložka Slovensko  
Staromestská 3  
SK-811 03 Bratislava  
Tel: + 420 543 233 857  
slovakia@medac.eu

**Suomi/Finland**

medac GmbH sivuliike Suomessa  
Jorvas Hitech Center  
Hirsalantie 11  
FIN-02420 Jorvas  
Puh/Tel: + 358 (0)10 420 4000  
info@medac.fi

**Sverige**

medac Skandinavia  
Kungsgatan 32  
S-432 44 Varberg  
Tel: + 46 (0)340 64 54 70  
info@medac.se

**Ireland**

Fannin Ltd  
Fannin House  
South County Business Park  
Leopardstown  
IRL - Dublin 18  
Tel: + 353 (0)1 290 7000  
medical@dccvital.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).