LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gliolan 30 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 1,17 g 5-aminolevuliinihappoa (5-ALA), vastaten 1,5 g 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridia (5-ALA HCl).

Yksi ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 23,4 mg 5-ALA:a, vastaten 30 mg 5-ALA HCl:ia.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.
Jauhe on valkoinen tai melkein valkoinen kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gliolan on tarkoitettu käytettäväksi aikuisten malignin gliooman (WHO:n luokitukset III ja IV) pahanlaatuisen kudoksen visualisointiin leikkauksen aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saavat käyttää ainoastaan kokeneet neurokirurgit, jotka ovat perehtyneet malignien glioomien kirurgiaan, ja joilla on perusteelliset tiedot aivojen toimintaan liittyvästä rakenteesta, ja jotka ovat suorittaneet fluoresenssilla ohjatun kirurgian koulutuskurssin.

<u>Annostus</u>
Suositeltu annos on 20 mg 5-ALA HCl:ia painokiloa kohti.
Yksittäistä potilasta varten tarkoitetun annoksen saavuttamiseksi tarvittavien pullojen lukumäärä voidaan määrittää alla esitetyn yhtälön mukaisesti (pyöristettynä lähimpään kokonaiseen pulloon):

$$\textit{Pullojen lukumäärä} = \frac{\textit{Potilaan paino (kg)}}{\textit{75 kg/pullo}}$$

Yksittäistä potilasta varten tarkoitetun annoksen saavuttamiseksi tarvittava antotilavuus voidaan laskea alla esitetyn yhtälön mukaisesti:

$$\textit{Antotilavuus (ml)} = \frac{\textit{Potilaan paino (kg) x 20 mg/kg}}{\textit{30 mg/ml}}$$

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta
Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Tästä syystä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Iäkkäät
Ei ole erityisiä ohjeita koskien käyttöä sellaisille iäkkäille potilaille, joiden elintoiminnot ovat normaaleja.

Pediatriset potilaat
Gliolanin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa
Liuos tulee antaa suun kautta kolme tuntia (vaihteluväli 2–4 tuntia) ennen anestesiaa. 5-ALA:n käyttöön muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyissä olosuhteissa liittyy määrittelemätön riski.

Jos leikkausta lykätään yli 12 tunnilla, leikkaus on siirrettävä seuraavaan päivään tai myöhempään. Toinen annos tätä lääkettä voidaan ottaa 2–4 tuntia ennen anestesiaa.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet
Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai porfyriineille.
- Akuutit tai kroonistyyppiset porfyriat.
- Raskaus (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

5-ALA:n indusoima aivokudoksen fluoresenssi ei anna tietoja kudoksen neurologisista toiminnoista. Tästä syystä fluoresoidun kudoksen resektiota tulee harkita huolellisesti ottaen huomioon fluoresoidun kudoksen neurologinen toiminta.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joiden kasvain on jonkin tärkeän neurologisen toiminnon välittömässä läheisyydessä ja joilla on aikaisempia fokaalisia puutoksia (esim. afasia, näköhäiriöitä ja pareesi), jotka eivät ole parantuneet kortikosteroidihoidolla. Näillä potilailla on havaittu suurempi riski saada kriittisiä neurologisia puutoksia, jotka aiheutuvat fluoresenssilla ohjatusta resektioista. Vähintään 1 cm turvaetäisyys aivokuoren toiminnallisista alueista ja aivokuoren alaisista rakenteista tulee säilyttää fluoresoinnin asteesta riippumatta.
Turvaetäisyyden säilyttämiseksi kaikilla niillä potilailla, joiden kasvaimen sijainti on lähellä tärkeän neurologisen toiminnon aluetta, tulee joko pre- tai intraoperatiivisesti huolehtia toimenpiteistä, joilla kyseinen toiminto paikannetaan kasvaimeen nähden.

Väärät negatiiviset ja väärät positiiviset tulokset ovat mahdollisia, kun 5-ALA:a käytetään malignin glioman leikkauksenaikaiseen visualisointiin. Ei-fluoresoiva kudos leikkausalueella ei poissulje kasvaimen olemassaoloa glioomapotilailla. Toisaalta fluoresointia saattaa esiintyä alueilla, joissa on poikkeavaa aivokudosta (kuten reaktiivisia astrosyyttejä, atyyppisiä soluja), nekroottista kudosta, tulehdusta, infektioita (kuten sieni- tai bakteeri-infektioita tai märkäpesäkkeitä), keskushermoston lymfooma tai muun tyyppisten kasvainten metastaaseja.

Tämän lääkevalmisteen ottamisen jälkeen silmien ja ihon altistusta voimakkaille valonlähteille (esim. leikkauksen valaistus, suora auringonvalo tai kirkas keskitetty valo sisätiloissa) tulee välttää 24 tunnin ajan.
Muiden mahdollisesti fototoksisten aineiden (esim. tetrasykliinit, sulfonamidit, fluorokinolonit, hyperisiini-uutteet) samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. myös kohta 5.3).

Muiden mahdollisesti maksatoksisten valmisteiden käyttöä tulee välttää 24 tunnin sisällä lääkevalmisteen ottamisen jälkeen.

Potilailla, joilla on aikaisempi kardiovaskulaarinen tauti, tätä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen, koska kirjallisuudessa esiintyneet raportit ovat osoittaneet systolisen ja diastolisen verenpaineen, keuhkovaltimon systolisen ja diastolisen paineen kuin myös keuhkojen vaskulaarisen vastuksen vähenemistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Potilaita ei tule altistaa millekään valoherkistävälle aineelle 2 viikkoon Gliolanin antamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja 5-ALA:n käytöstä raskaana oleville naisille. Muutamissa rajoitetuissa eläinkokeissa on havaittu 5-ALA:n lisääntymistoksisuutta, kun se on altistettu valolle (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Gliolanin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö 5-ALA tai sen metaboliitti protoporfyriini IX (PPIX) ihmisen rintamaitoon. 5-ALA:n tai PPIX:n imeytymistä maitoon ei ole tutkittu koe-eläimillä. Rintaruokinta on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi tällä lääkevalmisteella tapahtuneen hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys
Ei ole saatavilla tietoja 5-ALA:n vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen. Itse hoidolla on haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Tällä fluoresenssilla ohjatun glioman resektioon tarkoitetulla lääkevalmisteella havaitut haittavaikutukset on jaettu seuraavaan kahteen luokkaan:

- Välittömät reaktiot, jotka tapahtuvat lääkeaineen oraalisen annostuksen jälkeen ennen anestesiaa (= vaikuttavalle aineelle ominaiset haittavaikutukset)
- 5-ALA:n, anestesian ja kasvaimen resektion yhteisvaikutukset (= toimenpiteelle ominaiset haittavaikutukset).

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat anemia, trombosytopenia, leukosytoosi, neurologiset häiriöt ja tromboembolia. Muita usein havaittuja haittavaikutuksia ovat oksentelu, pahoinvointi ja kohonneet veren bilirubiini, alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gamma-glutamyylitransferaasi ja veren amylaasi.

Taulukoitu haittavaikutusten yhteenveto
Hyvin yleinen (≥ 1/10)
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aineelle ominaiset haittavaikutukset:

Sydän	Melko harvinainen:	hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen:	pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen:	valoherkkyysreaktio, valoihottuma

Toimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset:
Toimenpiteeseen liittyvien neurologisten haittavaikutusten laajuus ja esiintyvyys riippuu aivokasvaimen sijainnista ja sen kasvainkudoksen resektioasteesta, joka sijaitsee aivojen toiminnallisilla alueilla (ks. kohta 4.4).

Veri ja imukudos	Hyvin yleinen:	anemia, trombosytopen, leukosytoosis
Hermosto	Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen:	neurologiset häiriöt (esim. hemipareesi, afasia, kouristukset, hemianopsia) aivoedeema hypestesia
Sydän	Melko harvinainen:	hypotensio
Verisuonisto	Yleinen:	tromboembolia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: Hyvin harvinainen:	oksentelu, pahoinvointi ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen:	kohonnut veren bilirubiini, kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut gamma-glutamyylitransferaasi, kohonnut veren amylaasi

Eräiden haittavaikutusten kuvaus
Yhden haaran tutkimuksessa, johon osallistui 21 tervettä vapaaehtoista miestä, ihon eryteema voitiin saada aikaan suoralla altistuksella UVA-valolle korkeintaan 24 tuntia oraalisen 20 mg/painokilo 5-ALA HCl:n annostuksen jälkeen. Mahdollisesti lääkkeestä johtuvana haittavaikutuksena raportoitiin pahoinvointia yhdellä vapaaehtoisella 21:stä miehestä.

Toisessa yhden keskuksen tutkimuksessa 21 potilasta, joilla oli maligni gliooma, saivat 0,2; 2 tai 20 mg 5-ALA HCl:ia painokiloa kohti ja tätä seurasi fluoresenssilla ohjattu kasvaimen resektio. Ainoa tässä tutkimuksessa raportoitu haittavaikutus oli yksi lievä auringonpolttamatapaus, joka esiintyi suurimmalla annoksella hoidetulla potilaalla.

Yhden haaran tutkimuksessa, johon osallistui 36 malignista glioomasta kärsivää potilasta, lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin 4:llä potilaalla (lievä ripuli yhdellä potilaalla, keskivaikea hypestesia yhdellä potilaalla, keskivaikeita vilunväristyksiä yhdellä potilaalla, ja valtimoiden hypotensio 30 minuuttia 5-ALA:n annostelun jälkeen yhdellä potilaalla). Kaikille potilaille lääkevalmiste annettiin annoksella 20 mg/painokilo, ja jokaiselle suoritettiin fluoresenssilla ohjattu resektio. Seuranta-aika oli 28 päivää.

Vertailevassa, sokkouttamattomassa vaiheen III tutkimuksessa (MC-ALS.3/GLI) malignista glioomasta kärsivää 201 potilasta saivat 5-ALA HCl:ia annoksella 20 mg/painokilo, ja 176 potilaalle näistä suoritettiin fluoresenssilla ohjattu resektio, jota seurasi sädehoito. 173 potilaalle suoritettiin normaali resektio ilman lääkevalmisteen annostelua ja sitä seurasi sädehoito. Seuranta-aika oli vähintään 180 päivää annostelun jälkeen. Haittavaikutuksia, jotka voivat mahdollisesti liittyä lääkkeeseen, raportoitiin 2/201 (1,0 prosentilla) potilaalla: lievä oksentelu 48 tuntia kirurgian jälkeen, ja lievä valoherkkyys 48 tuntia tutkimuksen kokeellisen kirurgian jälkeen. Toinen potilas sai vahingossa lääkevalmisteen yliannoksen (3 000 mg sen sijaan että olisi saanut 1 580 mg). Tällä

potilaalla raportoitua hengityksen vajaatoimintaa hoidettiin soveltamalla ventilaatiota ja se parani täysin. Ilmeisempi ohimenevä maksaentsyymien kohoaminen ilman kliinisiä oireita havaittiin potilailla, joita oli hoidettu 5-ALA:lla. Huippuarvo esiintyi 7–14 päivän välisenä aikana annostuksen jälkeen. Havaittiin kohonneita amylaasi-, kokonaisbilirubiini- ja leukosyyttiarvoja, mutta alentuneita trombosyytti- ja erytrosyyttiarvoja, mutta erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä eri hoitoryhmien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin sydän- ja verisuonitaudista kärsivälle 63-vuotiaalle potilaalle vahingossa 5-ALA HCl:n yliannos (3 000 mg sen sijaan että olisi annettu 1 580 mg). Leikkauksen aikana potilaalle kehittyi hengityksen vajaatoimintaa, jota hoidettiin soveltamalla ventilaatiota. Leikkauksen jälkeen potilaalla esiintyi myös kasvojen eryteema. Todettiin, että potilas oli altistettu suuremmalle määrälle valoa kuin tutkimuksessa oli sallittua. Hengityksen vajaatoiminta ja kasvojen eryteema paranivat täysin.

Yliannostustapauksessa tulee potilaalle suorittaa tarpeen mukaan tukitoimia, joihin kuuluu riittävä suojaus vahvoilta valonlähteiltä (esim. suoralta auringonvalolta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, fotodynaamisessa hoidossa käytettävät herkistimet, ATC-koodi: L01XD04

Vaikutusmekanismi
5-ALA on hemin luonnollinen biokemiallinen esiaste, joka metaboloituu entsymaattisten reaktioiden sarjana muodostaen fluoresoivia porfyriineja, erityisesti PPIX:ää. 5-ALA:n synteesiä säätelee vapaan hemin solunsisäinen varasto negatiivisen takaisinsyöttömekanismin kautta. Liiallisen eksogeenisen 5-ALA:n antaminen estää negatiivisen palautesäätelyn ja tällöin PPIX:ää kertyy kohdekudokseen. PPIX:n fluoresenssia (fotodynaamista vaikutusta) näkyvässä valossa tietyissä kohdekudoksissa voidaan käyttää fotodynaamisen diagnoosin apuna.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Systeeminen 5-ALA:n annostus aiheuttaa solun porfyriinimetabolian ylikuormituksen ja PPIX:n kumuloitumisen erilaisissa epiteeli- ja syöpäkudoksissa. Malignin gliooman kudoksen (WHO:n luokitukset III ja IV, esim. glioblastooma, gliosarkooma tai anaplastinen astrosytooma) on myös osoitettu syntetisoivan ja kumuloivan porfyriineja vasteena 5-ALA:n annostukseen. PPIX:n pitoisuus valkoisessa aineessa on huomattavasti alhaisempi kuin aivokuoressa ja kasvaimessa. Vaikutusta voi myös esiintyä kasvainta ympäröivässä kudoksessa ja normaaleissa aivoissa. 5-ALA:n aiheuttama PPIX:n muodostuminen on kuitenkin huomattavasti suurempaa pahanlaatuisessa kudoksessa kuin normaaleissa aivoissa.

Sen sijaan alemman luokituksen kasvaimissa (WHO:n luokitukset I ja II, esim. oligodendrogliooma) fluoresenssia vaikuttavan aineen annostuksen jälkeen ei havaittu. Medulloblastoomia tai aivojen metastaaseja koskevat tulokset olivat epäjohdonmukaisia tai niissä ei ollut lainkaan fluoresenssia.

PPIX:n kumuloituminen WHO:n luokituksien III ja IV pahanlaatuisiin kasvaimiin voi selittyä kasvaimen suuremman 5-ALA:n kudokseenottokyvyn tai sellaisten muuttuneiden entsyymi ekspressioprofiilien tai aktiivisuuksien kautta (esim. ferrokelataasi), jotka liittyvät hemoglobiinin biosynteesiin kasvainsoluissa. Suurempi 5-ALA:n kudokseenottokyky voi selittyä veri-aivoesteen häiriöillä, lisääntyneellä neovaskularisaatiolla, ja membraanitransporttereiden liiallisella ekspressiolla glioomakudoksessa.

Sinisellä valolla (λ = 400–410 nm) tapahtuneen virityksen jälkeen PPIX on vahvasti fluoresoiva (huippu aallonpituudella λ = 635 nm). Tämä voidaan nähdä (visualisoida) tavanomaisella neurokirurgisella mikroskoopilla, johon on tehty tarvittavat modifikaatiot.

Fluoresenssin emissio voidaan luokitella voimakkaaksi (kiinteäksi) punaiseksi fluoresenssiksi (vastaa olennaista, kiinteää kasvainkudosta) ja heikoksi vaaleanpunaiseksi fluoresenssiksi (vastaa infiltroituvia kasvainsoluja), kun taas normaali aivokudos, josta suurentuneet PPIX-pitoisuudet puuttuvat, heijastaa violetinsinistä valoa ja näkyy sinisenä.

Kliininen teho ja turvallisuus
Vaiheen I/II tutkimuksessa, johon osallistui 21 potilasta, havaittiin annos-tehokkuussuhde annostasojen ja kasvaimen ytimessä esiintyvän fluoresenssin määrän ja laadun välillä: suuremmat annokset 5-ALA:a paransivat kasvaimen ytimessä fluoresenssin laatua ja määrää verrattuna kasvaimen ytimen rajaamiseen normaalissa valkoisessa valaistuksessa monotonisella, ei-alenevalla tavalla. Suurimman annoksen (20 mg/painokilo) havaittiin olevan kaikkein tehokkain.

Positiivisen ennustearvon kudoksen fluoresenssille havaittiin olevan 84,8 % (90 % CI: 70,7 %-93,8 %). Tämä arvo määritettiin prosentteina potilaista, joilla kaikissa heikon ja vahvan fluoresenssin alueilta otetuissa biopsioissa kasvainsolujen tunnistus oli positiivinen. Positiivinen vahvan fluoresenssin ennustearvo oli suurempi (100,0 %; 90 % CI: 91,1 %-100,0 %) kuin heikon fluoresenssin (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Tulokset perustuivat vaiheen II tutkimukseen, johon osallistui 33 potilasta, jotka saivat 5-ALA HCl:ia annoksella 20 mg/painokilo.

Aikaansaatua fluoresenssia käytettiin leikkauksen aikaisena malignin glioomakudoksen merkkiaineena, jotta näiden kasvainten leikkaustulos paranisi.

Vaiheen III tutkimuksessa oli 349 potilasta, joilla arveltiin olevan sellainen maligni gliooma, joka voitaisiin resekoida kokonaan kontrastia parantamalla. Potilaat satunnaistettiin fluoresenssilla ohjattuun resektioon 5-ALA HCl:n annon jälkeen annoksella 20 mg/painokilo tai tavalliseen valkoisella valolla suoritettuun resektioon. Kontrastilla paremmin näkyvän kasvaimen resektio suoritettiin 64 prosentilla potilaista koeryhmässä verrattuna 38 %:iin kontrolliryhmässä ($p < 0,0001$). 20,5 % potilaista, joita hoidettiin 5-ALA:lla ja 11 % potilaista, joille suoritettiin tavanomainen leikkaus, oli elossa kuuden kuukauden tutkimuskäynnin aikaan ilman kasvaimen etenemistä. Ero on tilastollisesti merkitsevä käytettäessä ChiSquare-testiä ($p = 0,015$).
Elossaoloaika ei lisääntynyt merkittävästi tässä tutkimuksessa; tosin tutkimusta ei ollut mitoitettu tällaisen eron esille tuomiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset ominaisuudet
Tällä lääkevalmisteella on hyvä liukoisuus vesiliuoksiin. Nauttimisen jälkeen 5-ALA ei itsessään ole fluoresoiva. Tuumorikudoksessa (ks. kohta 5.1) se metaboloituu solunsisäisesti fluoresoiviksi porfyriineiksi, pääasiallisesti PPIX:ksi.

Imeytyminen
5-ALA juomaliuoksena imeytyy nopeasti ja täydellisesti, ja 5-ALA:n huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–2 tuntia oraalisen annoksen 20 mg/painokilo antamisen jälkeen. Plasmapitoisuudet palaavat perustason arvoihin 24 tuntia oraalisen annoksen 20 mg/painokilo antamisen jälkeen. Ruoan vaikutusta ei ole tutkittu, koska tämä lääkevalmiste annetaan yleensä tyhjään vatsaan ennen anestesiaa.

Jakautuminen ja biotransformaatio
5-ALA:n vastaanottavat valikoivasti maksa, munuaiset, endoteelit ja iho kuin myös malignit glioomat (WHO:n luokitukset III ja IV), ja se metaboloituu fluoresoivaksi PPIX:ksi. Neljä tuntia oraalisen annoksen 20 mg 5-ALA HCl:ia/painokilo antamisen jälkeen saavutetaan maksimi PPIX-pitoisuus plasmassa. PPIX:n plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti seuraavan 20 tunnin aikana eivätkä ne ole enää havaittavissa 48 tunnin kuluttua annosta. Suositellulla oraalisella 20 mg/painokilo annoksella kasvaimen fluoresenssin suhteet verrattuna normaaleihin aivoihin ovat yleensä suuria, ja antavat selvän kontrastin, jonka avulla kasvainkudos voidaan nähdä violetinsinisessä valossa vähintään 9 tunnin ajan.

Kasvainkudoksen lisäksi raportoitiin aivokammion suonipunoksen (choroid plexus) heikkoa fluoresenssia. 5-ALA:a vastaanottavat ja metaboloivat PPIX:ksi myös muut kudokset, esim. maksa, munuaiset tai iho (ks. kohta 4.4). 5-ALA:n sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole tietoa.

Eliminaatio
5-ALA eliminoituu nopeasti terminaalisen puoliintumisajan ollessa 1–3 tuntia. Noin 30 % oraalisesti annostellusta 20 mg/painokilon annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 12 tunnin sisällä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus
5-ALA:n $AUC_{0\text{-inf.}}$-arvojen välillä ja erisuuruisten tämän lääkevalmisteen oraalisten annosten välillä esiintyy suhteellisuutta.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta
5-ALA:n farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleisiä farmakologista turvallisuutta koskevia tutkimuksia tehtiin hiirellä, rotalla ja koiralla valolta suojatussa ympäristössä. 5-ALA:n antaminen ei vaikuta ruoansulatuselimistön ja keskushermoston toimintaan. Vähäistä natriureesin kohoamista ei voida sulkea pois.

Suurten 5-ALA:n kerta-annosten anto hiirille tai rotille johtaa ei-spesifisiin löydöksiin intoleranssista ilman makroskooppisia poikkeavuuksia tai merkkejä viivästyneestä toksisuudesta. Rotilla ja koirille suoritetut toistuvan annoksen toksisuustutkimukset osoittivat annoksesta riippuvia haittareaktioita, jotka vaikuttivat muutoksiin sappitiehyen histologiassa (ei-palautuvia 14 päivän toipumisjakson aikana), ohimenevää transaminaasiarvojen, LDH-pitoisuuden, kokonaisbilirubiinin, kokonaiskolesterolin, kreatiniinin ja urean nousua sekä oksentelun lisääntymistä (ainoastaan koirilla). Systeemisen toksisuuden merkkejä (kardiovaskulaariset ja hengitysparametrit) esiintyi suuremmilla annoksilla anestesiassa olevalla koiralla: suonensisäisellä annoksella 45 mg/kg elopainoa havaittiin perifeerisen valtimoverenpaineen ja systolisen vasemman kammion paineen vähäistä laskua. Viisi minuuttia antamisen jälkeen saavutettiin uudelleen perustason arvot. Havaittujen kardiovaskulaaristen vaikutusten ajatellaan liittyvän suonensisäiseen antoreittiin.

5-ALA-hoidon jälkeen havaittu fototoksisuus *in vitro* ja *in vivo* liittyy ilmeisen läheisesti annoksesta ja ajasta riippuvaan PPIX:n synteesin induktioon säteilytetyissä soluissa tai kudoksissa. Talirauhassolujen tuhoutumista, fokaalista epidermaalista nekroosia ohimenevän akuutin tulehduksen kanssa ja diffuuseja reaktiivisia muutoksia keratinosyyteissä kuin myös ohimenevää verinahan turvotusta ja tulehtumista on havaittu. Valolle altistettu iho parani täydellisesti lukuun ottamatta pysyvää karvatuppien lukumäärän vähenemistä. Tästä johtuen yleisiä silmiä ja ihoa valolta suojaavia toimenpiteitä suositellaan ainakin 24 tunnin ajaksi tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

Keskeisiä tutkimuksia 5-ALA:n lisääntymis- ja kehittymiskäyttäytymisestä ei ole tehty. 5-ALA:n indusoima porfyriinisynteesi saattaa kuitenkin johtaa embryotoksiseen aktiviteettiin hiirellä, rotalla ja kanan alkioilla ainoastaan olosuhteissa, joissa tapahtuu samanaikaisesti altistus suoralle auringonvalolle. Tästä syystä tätä lääkevalmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Liian suuri kerta-annoshoito 5-ALA:lla sitä vastoin heikensi koirasten fertiliteettiä kahden viikon ajaksi annostuksen jälkeen.

Suurin osa pimeässä suoritetuista genotoksisuustutkimuksista ei osoita 5-ALA:lla olevan genotoksista potentiaalia. Yhdiste voi mahdollisesti indusoida fotogenotoksisuutta hoidon jälkeisen säteilytykselle tai valonsäteille altistuksen jälkeen, mikä ilmeisesti on yhteydessä porfyriinisynteesin induktioon. Pitkäaikaisia *in vivo* karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Ottaen kuitenkin huomioon käyttöaiheen, yhteen oraaliseen kerta-annoshoitoon 5-ALA:lla ei ehkä liity mitään vakavan karsinogeenisuusriskin mahdollisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pullo
4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos
Käyttökuntoon saatettu liuos on fysikaalis-kemiallisesti stabiili 24 tunnin ajan 25 ºC lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön tyypin I lasinen pullo, jossa butyylikumista valmistettu tulppa. Sisältää 1,5 g jauhetta liuotettavaksi 50 ml:aan juomakelpoista vettä.
Pakkauskoot: 1, 2 ja 10 pulloa
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Oraaliliuos valmistetaan liuottamalla yhden pullon sisältämä jauhemäärä 50 ml:aan juomakelpoista vettä. Yksi pullo Gliolan 30 mg/ml jauhetta oraaliliuosta varten liuotettuna 50 ml:aan juomavettä vastaa 1 500 mg:n 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridi- (5-ALA HCl) kokonaisannosta. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää nestettä.

Gliolan on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja kaikki jäljelle jäänyt sisältö tulee hävittää ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/413/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. syyskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. elokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Lyocontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Gliolania saavat käyttää ainoastaan neurokirurgit, jotka ovat suorittaneet alla esitettyjen standardien mukaisen koulutuskurssin:

Myyntiluvan haltijan tulee yhteistyössä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa toteuttaa ennen markkinoille tuloa, toteuttaa seuraava:

– Neurokirurgien koulutuskurssi, jonka tavoitteena on riskin minimointi, ja joka tukee lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta käyttöä. Koulutuskurssi tulee pitää hyväksytyssä koulutuskeskuksessa käyttäen päteviä kouluttajia. Tähän kurssiin tulee kuulua toimenpiteet, joiden tarkoituksena on minimoida Gliolan-fluoresenssilla ohjattuun kirurgiaan liittyvät haittavaikutukset (erityisesti vakavat neurologiset haittavaikutukset) asianmukaisen koulutuksen kautta seuraavasti:

a) Gliolan-fluoresenssilla ohjatun kirurgian teoria ja pääperiaatteet sekä malignin glioman resektio, mukaan lukien toiminnallisten alueiden tunnistamismenetelmät;
b) Paikan päällä tapahtuva fluoresenssimikroskoopin käytön ohjaus, mukaan lukien piilevät vaarat ja ongelmien tunnistaminen;
c) Fluoresenssin intensiteetin erottelu, turvallisuusetäisyyksien säilyttäminen toiminnallisista alueista;
d) Gliolan-fluoresenssilla ohjatun kirurgian suorittaminen (mukaan lukien osallistuminen vähintään yhteen tapaukseen, jossa käytetään Gliolan-fluoresenssilla ohjattua kirurgiaa leikkaussalissa paikan päällä annettavalla ohjauksella mikroskoopin käytöstä tai fluoresenssilla ohjatun resektion demonstraatiovideolla);
e) Tämänhetkinen käsitys sytoreduktiivisen kirurgian eduista ja riskeistä niiden potilaiden hoidossa, joilla on maligni glioma;
f) Teoreettinen pohja porfyriinien kumuloitumiselle maligneihin glioomiin;
g) Gliolania käyttävän fluoresenssilla ohjatun kirurgian taustalla olevat tekniset periaatteet;
h) Miten tunnistaa kandidaatit, joille fluoresenssilla ohjattu resektio Gliolanin kanssa sopii;
i) Miten käyttää Gliolania oikealla annostuksella ja ajoituksella, sekä ymmärtää samanaikaisesti annettujen kortikosteroidien tärkeys;
j) Miten tunnistaa potilaat, joilla on riski saada neurologisia puutoksia käytettäessä fluoresenssilla ohjattua resektiota Gliolanin kanssa kiinnittäen erityistä huomiota afasiaan ja muihin kriittisiin fokaalisiin puutoksiin;
k) Tekniikat intraoperatiivisen riskin vähentämiseksi (mikrokirurginen tekniikka, neurofysiologinen monitorointi, käsittelytavan valinta) ja miten niitä toteutetaan;
l) Miten tunnistaa fluoresenssi, johon resektio tehdään leikkausmikroskooppia käyttäen käytännön olosuhteissa leikkaussalissa;
m) Gliolania käyttävän fluoresenssilla ohjatun resektion hyödyt ja riskit.

Pätevän kouluttajan vähimmäisvaatimukset ovat:
- Viranomaisen hyväksymä neurokirurgi paikallisten, kansallisten vaatimusten mukaisesti;
- Aikaisempi onnistunut osallistuminen koulutuskurssille tai vastaavalle kurssille tutkimuksen vaiheen III aikana;
- Kokemus Gliolan-fluoresenssilla ohjatusta kirurgiasta vähintään 20 tapauksessa.

Hyväksyttävän koulutuskeskuksen vähimmäisvaatimukset ovat:
- Mikroskooppi, joka on modifioitu fluoresenssilla ohjattua resektiota varten;
- Riittävä malignien glioomien (WHO:n luokitukset III ja IV) tapausmäärä (vähintään 10 potilasta vuodessa);
- Neurofysiologiset monitorointitekniikat aivojen toiminnallisten alueiden kirurgialle.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gliolan 30 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten
5-aminolevuliinihappo-hydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää 1,17 g 5-aminolevuliinihappoa vastaten 1,5 g 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridia (5-ALA HCl).

Yksi ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 23,4 mg 5-aminolevuliinihappoa vastaten 30 mg 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridia (5-ALA HCl).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraaliliuosta varten

1 pullo
2 pulloa
10 pulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen säilytysaika: 24 tuntia 25 °C lämpötilassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kertakäyttöinen pullo; hävitä jäljelle jäänyt sisältö ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gliolan 30 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten
5-aminolevuliinihappo-hydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää 1,17 g 5-aminolevuliinihappoa vastaten 1,5 g 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridia (5-ALA HCl).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraaliliuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kertakäyttöinen pullo – hävitä jäljelle jäänyt sisältö ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

photonamic GmbH & Co. KG

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gliolan 30 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten
5-aminolevuliinihappo-hydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Gliolan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gliolan-valmistetta
3. Miten Gliolan-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gliolan-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gliolan on ja mihin sitä käytetään

Gliolan-valmistetta käytetään määrättyjen aivokasvainten (joita kutsutaan pahanlaatuisiksi glioomiksi) näkyville saamiseen kasvaimen leikkauksen aikana.

Gliolan sisältää aminolevuliinihappo -nimistä ainetta (5-ALA). 5-ALA:a kertyy ennen muuta kasvainsoluihin, joissa se muuttuu toiseksi samankaltaiseksi aineeksi. Kun kasvain altistetaan tämän jälkeen siniselle valolle, tämä uusi aine säteilee punaisenviolettia valoa. Punaisenvioletin valon avulla on helpompi erottaa normaalikudos kasvainkudoksesta, mikä auttaa kirurgia poistamaan kasvaimen täydellisemmin samalla kun tervettä kudosta voidaan säästää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gliolan-valmistetta

Älä ota Gliolan-valmistetta
- jos olet allerginen 5-ALA:lle tai porfyriineille.
- jos sinulla tiedetään tai epäillään olevan akuutti tai kroonistyyppinen porfyria (eli veren punasolupigmentin synteesin kulussa esiintyvien eräiden entsyymien häiriöitä, jotka on peritty tai hankittu).
- jos sinun tiedetään tai epäillään olevan raskaana.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Gliolan-valmistetta.
- Tämän lääkkeen ottamisen jälkeen suojaa **silmäsi ja ihosi voimakkaalta valolta** (esimerkiksi suora auringonvalo tai kirkas keskitetty valo sisätiloissa) 24 tunnin ajan.
- Jos sinulla on aikaisemmin ollut **sydänsairaus**, kerro siitä lääkärille. Tällaisessa tapauksessa lääkettä tulee käyttää varoen, koska verenpaineesi voi alentua.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta
Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on heikko maksan tai munuaisten toiminta. Tästä syystä lääkettä tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Iäkkäät
Käyttöä sellaisilla iäkkäillä potilailla ei ole ohjeistettu, joiden elintoiminnot ovat normaaleja.

Lapset ja nuoret (< 18-vuotiaat)
Gliolan-valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole kokemuksia. Tämän vuoksi lääkettä ei suositella käytettäväksi tälle ikäryhmälle.

Muut lääkevalmisteet ja Gliolan
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, erityisesti sellaisia lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa iho-ongelmia voimaakkaassa valossa (esimerkiksi tietyt antibiootit), sekä myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (esimerkiksi hyperisiini- tai mäkikuismauutteet).

Yksi vaikea auringonpolttamatapaus, joka kesti 5 päivän ajan, on raportoitu tämän lääkkeen samanaikaisen ottamisen jälkeen hyperisiini-uutteen kanssa. Mitään tällaisia (kasvirohdos) valmisteita ei pidä käyttää 2 viikkoon Gliolan-valmisteen ottamisen jälkeen.

Vältä Gliolan-valmisteen ottamisen jälkeen 24 tunnin ajan muiden sellaisten lääkkeiden ottamista, jotka voivat vahingoittaa maksaa.

Gliolan ruuan ja juoman kanssa
Tätä lääkettä käytetään yleensä vain kerran, 2–4 tuntia ennen anestesiaa, eräiden glioomiksi kutsuttujen aivokasvainten leikkauksen yhteydessä. Mitään juomaa tai ruokaa ei pidä nauttia vähintään 6 tuntiin ennen anestesian aloitusta.

Raskaus ja imetys
Raskaus
Ei ole tietoa siitä vahingoittaako Gliolan syntymätöntä lasta. Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana.

Imetys
Ei ole tietoa siitä siirtyykö tämä lääke rintamaitoon. Imettävien äitien ei pidä imettää 24 tuntiin tällä lääkkeellä tapahtuneen hoidon jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tällä lääkkeellä itsessään ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Gliolan-valmistetta otetaan

Tämä lääke on jauhe, joka on ennen käyttöä ensin sekoitettava juomaveteen. Sen tekee aina apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja, mutta et sinä itse. Tavanomainen annos on 20 mg 5-ALA HCl:ia painokiloa kohti. Apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja laskee tarkasti tarvitsemasi annoksen sekä juotavaksesi tulevan liuoksen määrän (ml). Sinun tulee juoda valmistettu liuos 2-4 tuntia ennen anestesiaa.

Jos leikkausta lykätään yli 12 tunnilla, leikkaus on siirrettävä seuraavaan päivään tai myöhempään. Toinen annos tätä lääkettä voidaan ottaa 2–4 tuntia ennen anestesiaa.

Jos otat enemmän Gliolan-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut enemmän Gliolan-valmistetta kuin sinun pitäisi, lääkäri päättää ongelmien välttämiseksi tarpeellisista toimista, joihin kuuluu riittävä suojaus vahvalta valolta (esimerkiksi suoralta auringonvalolta).

Jos unohdat ottaa Gliolan-valmistetta
Tätä lääkettä annetaan ainoastaan leikkauspäivänä 2-4 tuntia ennen anestesian aloittamista. Jos olet unohtanut ottaa tätä lääkettä sinä aikana, sen ottamista juuri ennen anestesiaa ei suositella. Tällaisessa tapauksessa anestesiaa ja leikkausta on lykättävä vähintään 2 tuntia mahdollisuuksien mukaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat lievät muutokset verisolujen määrissä (puna- ja valkosolut, verihiutaleet), hermostoon vaikuttavat häiriöt (neurologiset häiriöt), kuten osittainen kehon toisen puoliskon halvaantuminen (hemipareesi) ja verihyytymät, jotka voivat tukkia verisuonia (tromboembolia). Muita usein havaittuja haittavaikutuksia ovat oksentelu, pahoinvointi ja eräät lievästi kohonneet entsyymiarvot (transaminaasit, gamma-GT, amylaasi) tai lievästi kohonnut veren bilirubiini (sappipigmentti, jota maksa tuottaa hajottamalla veren punaista pigmenttiä).

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on mitään vaivoja.

Haittavaikutukset jaetaan kahteen ryhmään:
- välittömät haittavaikutukset Gliolan-valmisteen ottamisen jälkeen ja ennen anestesiaa
- yhdistetyt Gliolan-valmisteen, anestesian ja kasvaimen poistamisen haittavaikutukset

Gliolan-valmisteen ottamisen jälkeen ja ennen anestesian aloittamista voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä korkeintaan 1:llä potilaalla 100:sta):
Pahoinvointi, verenpaineen lasku (hypotensio), ihoreaktiot (esimerkiksi ihottuma, joka muistuttaa auringonpolttamaa).

Yhdistettynä anestesiaan ja kasvaimen poistamiseen voi esiintyä lisää haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1:llä potilaalla 10:stä):
Lieviä muutoksia verisolujen määrissä (puna- ja valkosolut, verihiutaleet) ja joidenkin entsyymien lievää kohoamista (transaminaasit, gamma-GT, amylaasi) tai bilirubiinin (sapen pigmentti, jota valmistetaan maksassa veren punasolupigmentin hajotessa) kohoamista veressä. Nämä muutokset saavuttavat huippunsa 7. ja 14. päivän välisenä aikana leikkauksen jälkeen. Muutokset korjaantuvat täysin muutaman viikon aikana. Tavallisesti sinulla ei ole mitään oireita näiden muutosten tapahtuessa.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä korkeintaan 1:llä potilaalla 10:stä):
Pahoinvointi, oksentelu, hermostoon vaikuttavat häiriöt (neurologiset häiriöt), kuten osittainen kehon toisen puoliskon halvaantuminen (hemipareesi), kielen käyttö- tai ymmärtämiskyvyn täydellinen tai osittainen menetys (afasia), kouristuskohtaukset, näkökentän toisen puolen sokeus toisessa silmässä tai molemmissa silmissä (hemianopsia) ja verihyytymät, jotka voivat tukkia verisuonia (tromboembolia).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä korkeintaan 1:llä potilaalla 100:sta):
Verenpaineen lasku (hypotensio), aivoturvotus (aivoedeema).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä korkeintaan 1:llä potilaalla 10 000:sta), tai ei tiedossa (esiintyvyyttä ei voida arvioida saatavissa olevista tiedoista):
Kosketusaistin heikentyminen (hypestesia) ja löysät tai vetiset ulosteet (ripuli).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gliolan-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu liuos on fysikaalis-kemiallisesti vakaa 24 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gliolan sisältää
Vaikuttava aine on 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridi (5-ALA HCl). Yksi pullo sisältää 1,17 g 5-aminolevuliinihappoa (5-ALA:a) vastaten 1,5 g 5-ALA HCl:ia.
Yksi ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 23,4 mg 5-ALA:a, vastaten 30 mg 5-ALA HCl:ia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Tämä lääke on jauhe oraaliliuosta varten. Jauhe on valkoinen tai melkein valkoinen kakku.
Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää nestettä.
Gliolan on saatavilla 1, 2 ja 10 lasisen pullon pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
photonamic GmbH & Co. KG
Eggerstedter Weg 12
25421 Pinneberg
Saksa

Valmistaja
photonamic GmbH & Co. KG
Eggerstedter Weg 12
25421 Pinneberg
Saksa

Lyocontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Želetavská 1525/1
CZ 140 00 Praha 4
Tel: +420 774 486 166
info@medac.eu

Danmark
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Bagerstræde 28, 1.
DK-4640 Faxe
Tlf.: +46 (0)44 7850 666

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

France
medac SAS
1 rue Croix Barret
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 Gesellschaft für klinische Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Postboks 84
N-1312 Slependen
Tlf: +47 90 63 81 04

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 6ºC
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: +420 774 486 166
info@medac.eu

Suomi/Finland
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Spektri Business Park
Metsänneidonkuja 4
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel: + 358 (0)10 420 4000

Sverige
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate G.m.b.H, Tyskland, filial
Hyllie Boulevard 34
S-215 32 Malmö
Tel: +46 (0)44 7850 666

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.