

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pudele satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes (5-ALA), kas atbilst 1,5 g 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (*5-aminolevulinic acid hydrochloride*) (5-ALA HCl).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 23,4 mg 5-ALA, kas atbilst 30 mg 5-ALA HCl.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir baltā vai pelēkbaltā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gliolan ir paredzēts pieaugušajiem ļaundabīgo audu vizualizācijai ļaundabīgas gliomas (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas) operācijas laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst lietot tikai pieredzējuši neiroķirurgi, kuri labi pārzina ļaundabīgo gliomu operāciju gaitu un kuriem ir izsmeltošas zināšanas par galvas smadzeņu funkcionālo anatomiju, un kuri ir pabeiguši apmācības kursu fluorescences vadītas ķirurģijas metodēs.

Devas

Ieteicamā deva ir 20 mg 5-ALA HCl uz vienu ķermeņa masas kilogramu.

Kopējo pudelu skaitu, kas nepieciešams, lai iegūtu paredzēto devu katram pacientam individuāli, var noteikt saskaņā ar zemāk norādīto vienādojumu (noapaļojot līdz tuvākajai veselai pudelei):

$$\text{Pudelu skaits} = \frac{\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)}}{75 \text{ kg/pudele}}$$

Lietošanas tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu paredzēto devu katram pacientam individuāli, var aprēķināt saskaņā ar zemāk norādīto vienādojumu:

$$\text{Lietošanas tilpums (ml)} = \frac{\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Nieru vai aknu funkcijas traucējumi

Pētījumi ar pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu vai nieru funkcijas traucējumiem nav veikti. Tādēļ šīs zāles šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Gados vecāki cilvēki

Nav īpašu lietošanas norādījumu gados vecākiem pacientiem ar normālu orgānu funkciju.

Pediatriskā populācija

Gliolan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šķīdums jālieto iekšķīgi trīs stundas (laika diapazons 2–4 stundas) pirms anestēzijas.

5-ALA lietošana apstākļos, kas atšķiras no apstākļiem klīnisko pētījumu laikā, ir saistīta ar nezināmu risku.

Ja operācija tiek atlikta par vairāk nekā 12 stundām, tā jāieplāno uz nākamo dienu vai vēlāku laiku. 2-4 stundas pirms anestēzijas var lietot vēl vienu šo zāļu devu.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai porfirīniem.
- Akūta vai hroniska porfirija.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Galvas smadzeņu audu fluorescence, ko izraisa 5-ALA, nesniedz informāciju par audu neiroloģisko pamatfunkciju. Tādēļ fluorescējošo audu rezekcija rūpīgi jāapsver, ņemot vērā fluorescējošo audu neiroloģisko funkciju.

Īpaša piesardzība jāievēro, operējot pacientus, kuriem audzējs atrodas svarīgu neiroloģisko funkciju pildošu rajonu tiešā tuvumā un pastāv fokāls deficīts (piem., afāzija, redzes traucējumi un parēze), kas neuzlabojas, lietojot kortikosteroīdus. Konstatēts, ka šiem pacientiem rezekcija fluorescences vadībā rada lielāku kritisku neiroloģisku traucējumu attīstības risku. Neatkarīgi no fluorescences intensitātes jāievēro vismaz 1 cm liels drošs attālums līdz garozas un zemgarozas regulācijas centriem.

Visiem pacientiem, kuriem audzējs atrodas svarīgas neiroloģiskas funkcijas pildoša rajona tuvumā, pirms operācijas vai operācijas laikā ir jāveic pasākumi, lai saglabātu drošus rezekcijas attālumus.

Lietojo 5-ALA ļaundabīgas gliomas vizualizācijai operācijas laikā, iespējami pseidonegatīvi un pseidopozitīvi rezultāti. Nefluorescējoši audi operējamajā zonā neizslēdz audzēja esamību pacientiem ar gliomu. Taču fluorescenci var novērot patoloģisku smadzeņu audu (piemēram, reaktīvi astrocīti, netipiskas šūnas), nekrotisku audu, iekaisuma, infekciju (piemēram, sēnīšu vai bakteriālas infekcijas un abscesi), CNS limfomas vai citu veidu audzēju metastāžu apgabalos.

24 stundas pēc šo zāļu lietošanas jāizvairās no spilgtas gaismas (piem., operācijas galda apgaismojuma, tiešas saules gaismas vai spilgta, fokusēta iekštelpu apgaismojuma) iedarbības uz acīm vai ādu.

Vienlaicīgi nedrīkst lietot citas iespējami fototoksiskas vielas (piem., tetraciklīnus, sulfonamīdus, fluorhinolonus, asinszāles ekstraktus) (skatīt arī 5.3. apakšpunktu).

24 stundas pēc lietošanas nedrīkst lietot citas iespējami hepatotoksiskas zāles.

Pacientiem, kuri slimo ar sirds un asinsvadu slimībām, šīs zāles jālieto piesardzīgi, jo literatūrā ziņots par sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās gadījumiem, plaušu artērijas sistoliskā un diastoliskā spiediena pazemināšanās gadījumiem, kā arī plaušu asinsvadu rezistences samazināšanās gadījumiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz 2 nedēļām pēc Gliolan lietošanas pacienti nedrīkst lietot nekādus fotosensibilizējošus līdzekļus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par 5-ALA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Daži ierobežoti pētījumi ar dzīvniekiem liecina par 5-ALA embriotoksisku aktivitāti, ja zāļu lietošanas laikā dzīvnieki bijuši pakļauti gaismas iedarbībai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Gliolan grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai 5-ALA vai tā metabolīts protoporfirīns IX (PPIX) izdalās cilvēka pienā. Nav pētīta 5-ALA vai PPIX izdalīšanās dzīvnieku pienā. 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par 5-ALA ietekmi uz auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama. Spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus ietekmē pati ārstēšana, nevis zāles.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Blakusparādības, kas novērotas pēc šo gliomu rezekcijai fluorescences vadībā paredzēto zāļu lietošanas ir iedalītas šādās divās kategorijās:

- tūlītējas reakcijas, kas rodas pēc zāļu iekšķīgas lietošanas un pirms anestēzijas (= aktīvai vielai raksturīgas blakusparādības);
- kombinēta 5-ALA, anestēzijas un audzēja rezekcijas rezultātā radusies iedarbība (= procedūrai raksturīgas blakusparādības).

Būtiskākās blakusparādības ir anēmija, trombocitopēnija, leukocitoze, neiroloģiski traucējumi un trombembolija. Bieži konstatētas blakusparādības ir vemšana, slikta dūša un paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts alanīnaminotransferāzes, aspartātaminotransferāzes, gamma glutamiltransferāzes līmenis un amilāzes līmenis asinīs.

Blakusparādību apkopojums tabulā

Ļoti bieži ($\geq 1/10$).

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$).

Ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vielai raksturīgas blakusparādības

Sirds funkcijas traucējumi	Retāk:	hipotensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Retāk:	slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk:	fotosensitivitātes reakcija, fotodermatoze

Ar procedūru saistītās blakusparādības

Ar procedūru saistīto neiroloģisko blakusparādību izteiktība un biežums atkarīgs no galvas smadzeņu audzēja lokalizācijas un smadzeņu regulācijas centru tuvumā esošo audzēja audu rezekcijas pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: anēmija, trombocitopēnija, leukocitoze
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: neiroloģiski traucējumi (piem., hemiparēze, afāzija, krampji, hemianopsija) Retāk: smadzeņu tūska Ļoti reti: hipestēzija
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: hipotensija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: trombembolija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži: vemšana, slikta dūša Ļoti reti: caureja
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs, paaugstināta alanīnaminotransferāzes koncentrācija, paaugstināta aspartāminotransferāzes koncentrācija, paaugstināta gamma glutamiltransferāzes koncentrācija, paaugstināta amilāzes koncentrācija asinīs

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vienas grupas pētījumā, kurā piedalījās 21 vesels vīriešu kārtas brīvprātīgais, 24 stundu laikā pēc iekšķīgas 5-ALA HCl lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas, pakļaujot ādu tiešai UVA starojuma iedarbībai, bija iespējams izprovocēt ādas eritēmas veidošanos. 1 no 21 brīvprātīgā ziņots par vieglu sliktu dūšu, kas bija saistīta ar zāļu lietošanu.

Citā viena centra pētījumā 21 pacients ar ļaundabīgu gliomu saņēma 5-ALA HCl devā 0,2, 2 vai 20 mg/kg ķermeņa masas, kam sekoja audzēja rezekcija fluorescences vadībā. Vienīgā blakusparādība, par kuru ziņots šī pētījuma laikā, bija viens viegla saules apdeguma gadījums, kas radās pacientam, kurš ārstēšanā saņēma lielāko zāļu devu.

Vienas grupas pētījumā, kurā tika iekļauti 36 pacienti ar ļaundabīgu gliomu, 4 pacientiem tika ziņots par ar zālēm saistītām nevēlamām blakusparādībām (vienam pacientam viegla caureja, vienam pacientam vidēji izteikta hipestēzija, vienam pacientam vidēji izteikti drebuļi un vienam pacientam arteriāla hipotensija 30 minūtes pēc 5-ALA lietošanas). Visi pacienti saņēma zāles devā 20 mg/kg ķermeņa masas un visiem tika veikta rezekcija fluorescences vadībā. Novērošanas laiks bija 28 dienas.

Salīdzinošā, atklātā III fāzes pētījumā (MC-ALS.3/GLI) 201 pacientam ar ļaundabīgām gliomām tika lietots 5-ALA HCl devā 20 mg/kg ķermeņa masas, un 176 no šiem pacientiem tika veikta audzēja rezekcija fluorescences vadībā un sekojoša staru terapija. 173 pacientiem tika veikta standarta rezekcija bez zāļu ievadīšanas un sekojoša staru terapija. Novērošanas periods pēc zāļu lietošanas bija vismaz 180 dienas. 2/201 (1,0 %) pacienta tika ziņots par vismaz iespējami ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām: vieglu vemšanu 48 stundas pēc operācijas un vieglu fotosensitivitāti 48 stundas pēc operācijas. Otram pacientam zāles nejauši tika pārdozētas (1580 mg vietā tika lietoti 3000 mg). Elpošanas mazspēja, par ko ziņoja šim pacientam, tika novērsta, piemērojot ventilēšanu, un pilnībā izzuda. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 5-ALA HCl, novēroja izteiktāku pārejošu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanos bez klīniskiem simptomiem. Maksimālas koncentrācijas vērtības novēroja laikā no 7 līdz 14 dienai pēc zāļu lietošanas. Tika novērota amilāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas un leukocītu skaita palielināšanās, bet trombocītu un eritrocītu skaita samazināšanās, tomēr atšķirības starp ārstēšanas grupām nebija statistiski nozīmīgas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veicot klīnisko pētījumu, 63 gadus vecam pacientam ar diagnosticētu sirds un asinsvadu slimību 5-ALA HCl netīšām tika pārdozēts (1580 mg vietā tika lietoti 3000 mg). Operācijas laikā viņam attīstījās elpošanas mazspēja, kas tika novērsta, piemērojot ventilēšanu. Pēc operācijas pacientam novēroja arī sejas eritēmu. Tika konstatēts, ka pētījuma laikā pacients tika pakļauts lielākai gaismas iedarbībai par atļauto. Elpošanas mazspēja un eritēma pilnībā izzuda.

Pārdozēšanas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic atbalstoši pasākumi, ietverot pietiekamu aizsardzību pret spēcīgas gaismas avotiem (piem., tiešu saules gaismu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, sensibilizatori, ko izmanto fotodinamiskajā terapijā, ATĶ kods: L01XD04

Darbības mehānisms

5-ALA ir dabisks bioķīmisks hēma priekštecis, kas vairākās enzīmu reakcijās tiek metabolizēts līdz fluorescējošiem porfirīniem, īpaši, PPIX. 5-ALA sintēzi regulē intracelulārā brīvā hēma daudzums ar negatīvās atgriezeniskās saites mehānismu. Pārlicia 5-ALA eksogēna lietošana novērš negatīvo atgriezenisko saiti, un mērķaudos notiek PPIX uzkrāšanās. Redzamas gaismas klātbūtnē PPIX fluorescenci (fotodinamiskais efekts) noteiktos mērķaudos var izmantot fotodinamiskai diagnostikai.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sistēmiskas 5-ALA lietošanas rezultātā tiek pārslogots porfirīna metabolisms šūnā, un dažādos epitēlija un audzēja audos uzkrājas PPIX. Konstatēts, ka ļaundabīgas gliomas audi (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas, piem., glioblastoma, gliosarkoma vai anaplastiskā astrocitoma) pēc 5-ALA lietošanas sintezē un uzkrāj porfirīnus. Baltajā vielā PPIX koncentrācija ir būtiski mazāka nekā garozā un audzējā. Var tikt skarti arī audi, kas ietver audzēju, un normālie galvas smadzeņu audi. Tomēr PPIX veidošanās, ko ierosina 5-ALA, daudz izteiktāka ir ļaundabīgos audos nekā normālos galvas smadzeņu audos.

Turpretī zemu diferencētos audzējos (I un II stadija pēc PVO klasifikācijas, piem., oligodendroglioma) pēc aktīvās vielas lietošanas fluorescenci nenovēro. Meduloblastomu vai galvas smadzeņu metastāžu gadījumā novēro neatbilstošus rezultātus vai arī fluorescences nav vispār.

PPIX uzkrāšanās fenomenu III un IV stadijas ļaundabīgās gliomās pēc PVO klasifikācijas var izskaidrot ar lielāku 5-ALA uzņemšanu audzēja audos vai izmainītu to enzīmu (piem., ferrohelatāzes) darbību vai aktivitāti, kas iesaistīti hemoglobīna biosintēzē audzēja šūnās. Lielāku 5-ALA uzņemšanu var izskaidrot ar bojātu hematoencefalisko barjeru, pastiprinātu jaunu asinsvadu veidošanos un pārmērīgu membrānas transportieru ekspresiju gliomas audos.

Apstarojot ar zilo gaismu ($\lambda=400-410$ nm), PPIX izteikti fluorescē (maksimumu novēro pie $\lambda=635$ nm), un šo fluorescenci iespējams saskatīt, attiecīgi pielāgojot standarta neiroķirurģijas mikroskopu.

Fluorescences starojumu var iedalīt spēcīgā (blīvā) sarkanā fluorescencē (atbilst vitāliem, norobežotiem audzēja audiem) un vājā sārtā fluorescencē (atbilst infiltrējošām audzēja šūnām), bet normālie galvas smadzeņu audi, kuros nav palielinātas PPIX koncentrācijas, atstaro violeti–zilo gaismu un izskatās zili.

Klīniskā efektivitāte un drošums

I/II fāzes pētījumā, kurā tika iekļauts 21 pacients, tika noteikta devas–efektivitātes attiecība starp devas lielumu un fluorescences intensitāti un kvalitāti audzēja serdē. Lielākas 5-ALA devas uzlaboja fluorescences kvalitāti un palielināja audzēja serdes fluorescences intensitāti salīdzinājumā ar audzēja serdes demarkāciju standarta baltā, monotonā, nekrītošā apgaismojumā. Tika noteikts, ka visefektīvākā ir vislielākā deva (20 mg/kg ķermeņa masas).

Tika konstatēta audu fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība – 84,8 % (90 % TI: 70,7 %–93,8 %). Šī vērtība tika definēta kā pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija pozitīva audzēja šūnu atrade visās biopsijās, kas ņemtas no vājas un spēcīgas fluorescences rajoniem. Spēcīgas fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība bija augstāka (100,0 %; 90 % TI: 91,1 %–100,0 %) nekā vājas fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība (83,3 %; 90 % TI: 68,1 %–93,2 %). Rezultāti pamatojās uz II fāzes pētījuma datiem, kurā tika iekļauti 33 pacienti, kas saņēma 5-ALA HCl devā 20 mg/kg ķermeņa masas.

Iegūtā fluorescence tika izmantota kā ļaundabīgas gliomas audu marķieris operācijas laikā ar mērķi uzlabot šo audzēju ķirurģisku rezekciju.

III fāzes pētījumā 349 pacienti ar aizdomām par ļaundabīgu gliomu, kuru iespējams pilnībā rezecēt, izmantojot kontrastvielas pastiprinājumu, tika randomizēti vai nu grupā, kurā pēc 5-ALA HCl lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas tika veikta rezekcija fluorescences vadībā, vai grupā, kurā tika veikta standarta rezekcija baltā gaismā. Ar kontrastvielu iezīmētu audzēju rezecēja 64 % pacientu eksperimentālajā grupā, salīdzinot ar 38 % kontroles grupā ($p < 0,0001$).

Vizītē, kas notika sešus mēnešus pēc audzēja rezekcijas, 20,5 % pacientu, kuri ārstēšanā bija saņēmuši 5-ALA un 11 % pacientu, kuriem tika veikta standarta operācija, bija dzīvi un viņiem nenovēroja audzēja progresēšanu. Atšķirība, pārbaudot ar χ^2 testu, bija statistiski ticama ($p = 0,015$).

Šajā pētījumā netika novērots būtisks kopējās dzīvildzes pagarinājums; taču pētījuma mērķis nebija šādas atšķirības atklāšana.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārīgs raksturojums

Šīs zāles labi šķīst ūdens šķīdumos. Pats 5-ALA nav fluorescējošs pēc iekšķīgas lietošanas, bet to uzkrāj audzēja audi (sk. 5.1 apakšpunktu) un tas šūnās metabolizējas par fluorescējošiem porfirīniem, galvenokārt PPIX.

Uzsūkšanās

5-ALA HCl iekšķīgi lietojamais šķīdums tiek ātri un pilnīgi absorbēts; maksimālā 5-ALA koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5–2 stundas pēc iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas. 24 stundas pēc iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas koncentrācija plazmā samazinās līdz sākotnējam līmenim. Uztura ietekme nav pētīta, jo šīs zāles pārsvarā tiek lietotas tukšā dūšā pirms anestēzijas uzsākšanas.

Izkliede un biotransformācija

5-ALA galvenokārt uzkrājas aknās, nierēs, endotēlijā un ādā, kā arī ļaundabīgās gliomās (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas) un tur metabolizējas par fluorescējošo PPIX. Četras stundas pēc 5-ALA HCl iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas tiek sasniegta maksimālā PPIX koncentrācija plazmā. Turpmāko 20 stundu laikā PPIX koncentrācija plazmā strauji samazinās un 48 stundas pēc zāļu lietošanas to nav iespējams noteikt. Lietojot ieteiktajā iekšķīgi lietojamā devā – 20 mg/kg ķermeņa masas, atšķirība starp audzēja audu fluorescenci un normālo galvas smadzeņu audu fluorescenci parasti ir izteikta, un vismaz 9 stundas audzēja audus iespējams vizuāli atšķirt violeti–zilā gaismā.

Ziņots ne tikai par audzēja audu fluorescenci, bet arī par asinsvadu pinuma (*plexus chorioideus*) fluorescenci. 5-ALA uzkrāj un metabolizē par PPIX arī citi audi, piem., aknas, nieres un āda (sk. 4.4. apakšpunktu). Nav zināma 5-ALA saistīšanās spēja ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

5-ALA tiek ātri eliminēts – tā terminālais pusperiods ir 1-3 stundas. Aptuveni 30 % no iekšķīgi lietotās devas 20 mg/kg ķermeņa masas 12 stundu laikā tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Dažādas iekšķīgi lietotas 5-ALA devas ir proporcionālas šo zāļu AUC_{0-inf} vērtībām.

Pacienti ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem

Nav pētīta 5-ALA farmakokinētika pacientiem ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm, žurkām un suņiem ir veikti standarta drošības farmakoloģiskie eksperimenti, izsargājoties no gaismas iedarbības. 5-ALA lietošana neietekmē kuņģa-zarnu trakta un centrālās nervu sistēmas funkcijas. Nevar izslēgt nelielu salurēzes pieaugumu.

Vienreizēju lielu 5-ALA devu lietošana pelēm un žurkām izraisa nespecifisku nepanesamību bez makroskopiskām patoloģijām vai vēlīnas toksicitātes pazīmēm. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas veikti žurkām un suņiem, konstatētas no devas atkarīgas blakusparādības, kas ietekmē histoloģiskas izmaiņas žults vadā (neatgriezeniskas 14 dienu ilga novērošanas perioda laikā), pārejošs transamināžu, LDH, kopējā bilirubīna, kopējā holesterīna, kreatinīna, urīnvielas koncentrācijas pieaugums un vemšana (tikai suņiem). Lietojot lielākas devas narkozē esošam sunim, radās sistēmiskas toksicitātes pazīmes (sirds-asinsvadu un elpošanas sistēmas): pie intravenozas devas 45 mg/kg ķermeņa masas tika atzīmēta neliela perifērā arteriālā asinsspiediena samazināšanās un kreisā kambara sistoliskā spiediena samazināšanās. Piecas minūtes pēc zāļu lietošanas vērtības atgriezās sākuma stāvoklī. Tiek uzskatīts, ka novērotā kardiovaskulārā iedarbība ir saistīta ar intravenozo ievadīšanas ceļu.

Fototoksicitāte, ko *in vitro* un *in vivo* novēro pēc ārstēšanas ar 5-ALA, acīmredzot ir cieši saistīta ar no devas un laika atkarīgās PPIX sintēzes indukciju apstarotajās šūnās vai audos. Novērota tauku šūnu destrukcija, perēkļveida epidermas nekroze ar pārejošu akūtu iekaisumu un difūzas reaktīvas izmaiņas keratinocītos, kā arī pārejoša sekundāra tūska un dermas iekaisums. Izmaiņas ādā, kas tika pakļauta gaismas iedarbībai, pilnībā izzuda, izņemot pastāvīgu matu folikulu skaita samazināšanos. Tādēļ vismaz 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas ieteicams ievērot vispārīgus aizsardzības pasākumus, lai aizsargātu acis un ādu no gaismas.

Lai gan nav veikti centrāli pētījumi par reproduktivitāti un 5-ALA ietekmi uz attīstību, var secināt, ka 5-ALA ierosinātā porfirīnu sintēze var izraisīt embriotoksisku iedarbību pelēm, žurkām un cāļiem tikai vienlaicīgas tiešas gaismas iedarbības apstākļos. Tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecēm. Lielu, vienreizēju 5-ALA devu lietošana žurkām atgriezeniski mazināja tēviņu auglību divas nedēļas pēc zāļu lietošanas.

Lielākā daļa genotoksicitātes pētījumu, kas veikti tumsā, noliecināja par 5-ALA genotoksisko potenciālu. Aktīvā viela potenciāli ierosina fotogenotoksicitāti pēc sekojošas apstarošanas vai gaismas iedarbības, kas acīmredzami ir saistīta ar porfirīnu sintēzes ierosināšanu.

Nav veikti ilgtermiņa *in vivo* kancerogenitātes pētījumi. Tomēr, ņemot vērā terapeitisko indikāciju, vienreizēja, iekšķīga 5-ALA lietošana varētu nebūt saistīta ar nopietnu potenciālu kancerogēnu risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele

4 gadi.

Sagatavots šķīdums

Sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas 25 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pudeli ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina I tipa stikla pudele ar butila gumijas aizbāzni, kurā ir 1,5 g pulvera izšķīdināšanai 50 ml dzeramā ūdens.

Iepakojuma lielumi: 1, 2 un 10 pudeles.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Iekšķīgi lietojamais šķīdums tiek pagatavots, izšķīdinot vienas pudeles pulveri 50 ml dzeramā ūdens. Viena pudele Gliolan 30 mg/ml pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, kas izšķīdināts 50 ml dzeramā ūdens, atbilst kopējai 1500 mg 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (5-ALA HCl) devai. Sagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķidrums.

Gliolan ir paredzētas vienreizējai lietošanai, un saturs, kas paliek pāri pēc pirmās lietošanas, ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/413/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 7. Septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 30. Augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Lyocontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Gliolan drīkst lietot tikai neiroķirurgi, kas apmeklējuši apmācības kursu, kas rīkots atbilstoši turpmāk sīkāk aprakstītajiem standartiem:

Pirms zāļu nonākšanas tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam, vienojoties ar dalībvalstu kompetentajām iestādēm, jāievieš:

- apmācības kurss neiroķirurģiem, kura mērķis ir riska mazināšana un zāļu drošas un efektīvas izmantošanas veicināšana. Kurss tiks rīkots kvalificētos mācību centros kvalificētu instruktoru vadībā. Kurša programmā būs informācija par pasākumiem nevēlamu blakusparādību (īpaši nopietnu neiroloģisku blakusparādību) mazināšanai saistībā ar Gliolan fluorescences vadītām operācijām, sniedzot atbilstošas zināšanas šādās jomās:
 - a) Gliolan fluorescences vadītu operāciju un ļaundabīgas gliomas rezekcijas teorija un pamatprincipi, ietverot regulācijas centru noteikšanas metodes;
 - b) norādījumi par fluorescences mikroskopa lietošanu darba vietā, tostarp kļūdu un problēmu apzināšana;
 - c) fluorescences intensitātes diferenciacija, saglabājot drošu attālumu no regulācijas centriem smadzenēs;
 - d) Gliolan fluorescences vadītu operāciju prakse (tostarp piedalīšanās vismaz vienā Gliolan fluorescences vadītā operācijā, operāciju zālē izmantojot norādījumus par mikroskopa lietošanu vai ar fluorescenci vadītas rezekcijas video demonstrējums);
 - e) pašreizējā izpratne par citoreduktīvās ķirurģijas ieguvumiem un riskiem, ārstējot pacientus ar ļaundabīgām gliomām;
 - f) porfirīna uzkrāšanās ļaundabīgajās gliomās teorētiskais pamatojums;
 - g) fluorescences vadītas rezekcijas tehniskie principi, izmantojot Gliolan;
 - h) kā noteikt piemērotus kandidātus fluorescences vadītu rezekciju veikšanai, izmantojot Gliolan;
 - i) kā lietot Gliolan pareizā devā un laika režīmā un izprast vienlaicīgas kortikosteroīdu izmantošanas svarīgumu;
 - j) kā identificēt pacientus ar neiroloģiska deficīta risku, izmantojot fluorescences vadītu rezekciju ar Gliolan, pievēršot īpašu uzmanību afāzijai un citām kritiskām fokālā deficīta izpausmēm;
 - k) riska mazināšanas paņēmieni operācijas laikā (mikroķirurģijas tehnika, neirofizioloģiskā kontrole, pieejas izvēle) un kā tos īstenot;
 - l) kā noteikt rezekcijai nepieciešamo fluorescenci, praktiski izmantojot operāciju mikroskopu operāciju zālē;
 - m) ieguvumi un riski, veicot fluorescences vadītas rezekcijas ar Gliolan.

Minimālās prasības kvalificētam instruktoram ir šādas:

- vietējām valsts prasībām atbilstošs neiroķirurģu asociācijas sertifikāts;
- iepriekšēja sekmīga piedalīšanās apmācību kursā vai līdzvērtīgā kursā III fāzes klīniskā pētījuma laikā;
- pieredze, piedaloties vismaz 20 Gliolan fluorescences vadītās operācijās.

Minimālās prasības kvalificētam mācību centram ir šādas:

- mikroskops, kas pārveidots rezekciju veikšanai fluorescences vadībā;
- pietiekams ļaundabīgās gliomas (pēc PVO klasifikācijas III un IV stadijas) pacientu skaits (vismaz 10 pacienti gadā);
- neirofizioloģiskās kontroles tehnika operācijām smadzeņu regulācijas centru apvidū.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
5-aminolevulinic acid hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pudele satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes, kas atbilst 1,5 g 5-aminolevulīnskābes hidrohlora (5-ALA HCl).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 23,4 mg 5-aminolevulīnskābes, kas atbilst 30 mg 5-aminolevulīnskābes hidrohlora (5-ALA HCl).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

1 pudele

2 pudeles

10 pudeles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der līdz

Sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks: 24 stundas temperatūrā 25 °C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Vienreizējas lietošanas pudele – iznīciniet saturu, kas paliek pāri pēc pirmās lietošanas.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
5-aminolevulinic acid hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pudele satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes, kas atbilst 1,5 g 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (5-ALA HCl).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Vienreizējas lietošanas pudele – iznīciniet saturu, kas paliek pāri pēc pirmās lietošanas.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

photonamic GmbH & Co. KG

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai 5-aminolevulinic acid hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gliolan un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gliolan lietošanas
3. Kā lietot Gliolan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gliolan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gliolan un kādam nolūkam tās lieto

Gliolan izmanto, lai audzēju operāciju laikā vizualizētu noteiktus smadzeņu audzējus (tā saucamās ļaundabīgās gliomas).

Gliolan satur vielu, ko sauc par aminolevulīnskābi (5-ALA). 5-ALA vairāk uzkrājas audzēja šūnās, kur tas pārveidojas citā, līdzīgā vielā. Ja pēc tam uz audzēju iedarbojas ar zilo gaismu, šī jaunā viela izstaro sarkanīgi violetu gaismu, kas palīdz labāk saskatīt, kuri ir veselie audi un kuri ir audzēja audi. Tas palīdz ķirurgam izoperēt pēc iespējas pilnīgāk audzēju, saglabājot neskartus veselos audus.

2. Kas Jums jāzina pirms Gliolan lietošanas

Nelietojiet Gliolan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret 5-ALA vai porfirīniem;
- zināmas akūtas vai hroniskas porfīrijas (t. i., iedzimti vai iegūti noteiktu enzīmu, kas piedalās asins sarkanā pigmenta sintēzē, traucējumi) vai aizdomu gadījumā par šo slimību;
- ja esat grūtniece vai pastāv aizdomas par grūtniecību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gliolan lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas **izvairieties no spilgtas gaismas** (piemēram, operācijas apgaismojuma, tiešas saules gaismas vai spilgta, fokusēta iekštelpu apgaismojuma) iedarbības uz **acīm un ādu**.
- Ja Jūs slimojat vai esat slimojis ar **sirds slimību**, Jums tas jāizstāsta savam ārstam. Šajā gadījumā zāles jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties asinsspiediens.

Nieru vai aknu funkcijas traucējumi

Pētījumi pacientiem ar pārvājinātām aknu vai nieru funkcijām nav veikti. Tādēļ šīs zāles šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Gados vecāki cilvēki

Nav īpašu norādījumu par lietošanu gados vecākiem pacientiem ar normālu orgānu funkciju.

Bērni un pusaudži (< 18 gadi)

Nav pieredzes par Gliolan lietošanu bērniem un pusaudžiem. Tādēļ šīs zāles šajā vecuma grupā nav ieteicams lietot.

Citas zāles un Gliolan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, īpaši par zālēm, kas var izraisīt ādas kairinājumu, ja āda tiek pakļauta spilgtas gaismas iedarbībai (piem., dažiem zāļu veidiem, ko sauc par antibiotikām), kā arī par zālēm, ko var iegādāties bez receptes (piem., hipericīna vai asinszāles ekstraktiem).

Ir ziņots par vienu 5 dienas ilgu smagu saules apdeguma gadījumu pacientam, kas šīs zāles bija lietojis kopā ar asinszāles ekstraktu. Pēc Gliolan lietošanas šādas zāles nedrīkst lietot līdz 2 nedēļām ilgi.

24 stundu laikā pēc Gliolan lietošanas nelietojiet citas zāles, kas varētu bojāt aknas.

Gliolan kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles parasti tiek lietotas tikai vienu reizi, proti, 2-4 stundas pirms anestēzijas noteiktu smadzeņu audzēju, tā saucamo gliomu, operācijai. Vismaz 6 stundas pirms anestēzijas uzsākšanas Jūs nedrīkstat ne dzert, ne ēst.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav zināms, vai Gliolan lietošana var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja esat grūtniece, nelietojiet šīs zāles.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Mātes, kuras baro bērnu ar krūti, 24 stundas pēc ārstēšanās ar šīm zālēm nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Gliolan

Šīs zāles ir pulveris, kas pirms lietošanas jāsajauc ar dzeramo ūdeni. To vienmēr izdara farmaceits vai medmāsa, nevis Jūs. Parastā deva ir 20 mg 5-ALA HCl uz vienu ķermeņa masas kilogramu. Farmaceits vai medmāsa aprēķinās precīzu Jums nepieciešamo devu un šķīduma daudzumu (ml), kas Jums jādzer. Sagatavotais šķīdums Jums jāizdzer 2-4 stundas pirms anestēzijas.

Ja operācija tiek atlikta par vairāk nekā 12 stundām, tā jāieplāno uz nākamo dienu vai vēlāku laiku. 2-4 stundas pirms anestēzijas var lietot vēl vienu šo zāļu devu.

Ja esat lietojis Gliolan vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Gliolan vairāk nekā noteikts, Jūsu ārsts izlems par nepieciešamajiem pasākumiem, lai izvairītos no problēmām, tostarp par pietiekamu aizsardzību pret spēcīgas gaismas avotiem (piemēram, tiešu saules gaismu).

Ja esat aizmirsis lietot Gliolan

Šīs zāles tiek lietotas vienu reizi tikai operācijas dienā, 2-4 stundas pirms anestēzijas uzsākšanas. Ja esat aizmirsis lietot šīs zāles šajā laika posmā, nav ieteicams tās lietot tieši pirms anestēzijas uzsākšanas. Šādā gadījumā, ja iespējams, anestēzija un operācija jāatliek vismaz uz 2 stundām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Būtiskākās blakusparādības ir nelielas izmaiņas asins ainā (sarkanās un baltās asins šūnas un trombocīti), nervu sistēmu ietekmējoši traucējumi (neiroloģiski traucējumi), piemēram, vienas ķermeņa puses daļēja paralīze (hemiparēze), un asins recekļi, kas var nosprostot asinsvadus (trombembolija). Bieži konstatētās papildu blakusparādības ir kuņģa satura izgrūšana (vemšana), slikta dūša (nelabums) un neliela dažu enzīmu (transamināzes, γ -GT, amilāze) līmeņa paaugstināšanās vai bilirubīna (žults pigments, kas izstrādājas aknās, sadaloties sarkanajam asins pigmentam) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādas sūdzības.

Blakusparādības ir iedalītas šādās divās kategorijās:

- tūlītējās blakusparādības pēc Gliolan lietošanas un pirms anestēzijas;
- Gliolan, anestēzijas un audzēja rezekcijas kombinētās blakusparādības.

Pēc Gliolan lietošanas un pirms anestēzijas uzsākšanas var būt šādas blakusparādības:

Retākas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

nelabums (slikta dūša), pazemināts asinsspiediens (hipotensija), ādas reakcijas (piemēram, izsitumi, kas līdzīgi saules apdegumam).

Kombinācijā ar anestēziju un audzēja izgriešanu var būt šādas blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

nelielas asins šūnu (sarkano un balto asins šūnu, trombocītu) skaita izmaiņas un neliels dažu enzīmu (transamināžu, γ -GT, amilāzes) vai bilirubīna (žults pigments, kas veidojas aknās, sabrūkot sarkanajam asins pigmentam) koncentrācijas pieaugums asinīs. Šīs izmaiņas ir vislielākās no 7. līdz 14. dienai pēc operācijas. Tās pilnībā izzūd dažu nedēļu laikā. Šo izmaiņu laikā Jums parasti nebūs nekādu simptomu.

Biežas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

nelabums (slikta dūša), kuņģa satura izgrūšana (vemšana), traucējumi, kas ietekmē nervu sistēmu (neiroloģiski traucējumi), piemēram, ķermeņa vienas puses daļēja paralīze (hemiparēze), pilnīga vai daļēja nespēja lietot vai saprast valodu (afāzija), lēkmes (krampji) un nespēja saskatīt pusi redzes lauka ar vienu vai abām acīm (hemianopsija), un asins recekļi, kas var nosprostot asinsvadus (trombembolija).

Retākas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

asinsspiediena pazemināšanās (hipotensija), smadzeņu pietūkums (smadzeņu tūska).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem) vai nezināmas (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

taustes sajūtas samazināšanās (hipestēzija) un šķidri vai ūdeņaini izkārnījumi (caureja).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gliolan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt pudeli ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas 25 °C temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gliolan satur

Aktīvā viela ir 5-aminolevulīnskābes hidrochlorīds (5-ALA HCl). Viena pudele satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes (5-ALA), kas atbilst 1,5 g 5-ALA HCl).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 23,4 mg 5-ALA, kas atbilst 30 mg 5-ALA HCl.

Gliolan ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir baltā vai pelēkbaltā krāsā. Sagatavots šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķidrums.

Gliolan ir pieejamas stikla pudelē un šādos iepakojumos: 1, 2 un 10 pudeles. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lyocontract GmbH
Pulverwiese 1
38871 Ilsenburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Italia

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

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

Ireland

Fannin Ltd

Fannin House

South County Business Park

Leopardstown

IRL - Dublin 18

Tel: + 353 (0)1 290 7000

medical@dccvital.com

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.