

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, gammaglutamyltransferase 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: | fotosensitivetsreaksjon, 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

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 lyseksposering. 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 Hjelpetoffer

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

10/08/2022

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