

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gliolan 30 mg/ml prašak za oralnu otopinu.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca sadrži 1,17 g 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA), što odgovara 1,5 g klorida 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA HCl).

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 23,4 mg 5-ALA, što odgovara 30 mg 5-ALA HCl.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.

Prašak je u obliku bijelog do gotovo bijelog kolačića.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gliolan je indiciran u odraslih za vizualizaciju zloćudnog tkiva tijekom kirurškog liječenja zloćudnog glioma (stupanj III i IV prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji [SZO]).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek smiju primjenjivati samo iskusni neurokirurzi koji su dobro svladali kirurgiju zloćudnih glioma i detaljno poznaju funkcionalnu anatomiju mozga te su završili tečaj usavršavanja iz fluorescencijski navođene kirurgije.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 20 mg 5-ALA HCl po kilogramu tjelesne težine.

Ukupan broj boca potrebnih za postizanje doze namijenjene za pojedinog bolesnika može se odrediti prema sljedećoj jednadžbi (zaokruženo na najbliži cijeli broj boca):

$$\text{broj boca} = \frac{\text{tjelesna težina bolesnika (kg)}}{75 \text{ kg/boca}}$$

Volumen za primjenu, potreban za postizanje doze namijenjene za pojedinog bolesnika, može se izračunati prema sljedećoj jednadžbi:

$$\text{volumen za primjenu (ml)} = \frac{\text{tjelesna težina bolesnika (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s klinički značajnim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Stoga ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u takvih bolesnika.

Starije osobe

Nema posebnih uputa za primjenu ovog lijeka u starijih bolesnika s normalnom funkcijom organa.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Gliolana u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Otopinu treba primijeniti peroralno, 3 sata (u rasponu od 2 do 4 sata) prije anestezije. Primjena 5-ALA u uvjetima drugačijim od onih u kliničkim ispitivanjima nosi sa sobom izvjesni rizik.

Ako se zahvat odgodi na dulje od 12 sati, zahvat se treba ponovno zakazati za sljedeći dan ili poslije njega. Druga se doza ovog lijeka može uzeti 2 do 4 sata prije anestezije.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili porfirine.
- Akutni ili kronični oblici porfirije.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fluorescencija moždanog tkiva inducirana pomoću 5-ALA ne daje podatke o neurološkoj funkciji toga tkiva. Stoga resekcija fluorescirajućeg tkiva treba biti pažljivo odmjerena naspram neurološke funkcije fluorescirajućeg tkiva.

Posebna je pozornost nužna u bolesnika s tumorom u neposrednoj blizini važnog neurološkog centra i s već postojećim žarišnim ispadima (npr. afazijom, smetnjama vida i parezom) koji se ne poboljšavaju unatoč terapiji kortikosteroidima. Utvrđeno je da je u ovih bolesnika resekcija uz pomoć fluorescencije povezana s povišenim rizikom od kritičnih neuroloških ispada. Potrebno je zadržati najmanje 1 cm sigurne udaljenosti od elokventnih kortikalnih područja i subkortikalnih struktura bez obzira na stupanj fluorescencije.

U svih bolesnika s tumorom u blizini važnih funkcionalnih centara mozga potrebno je poduzeti bilo preoperacijske bilo intraoperacijske mjere radi utvrđivanja položaja tumora u odnosu na funkcionalni centar kako bi se zadržala sigurna udaljenost.

Kod primjene 5-ALA za intraoperacijsku vizualizaciju zloćudnog glioma mogu se dobiti lažno negativni i lažno pozitivni rezultati. U bolesnika s gliomom, tkivo u kirurškom polju koje ne fluorescira ne isključuje prisutnost tumora. S druge strane, fluorescencija se može opaziti u područjima abnormalnog moždanog tkiva (kao što su reaktivni astrociti, atipične stanice), nekrotičnog tkiva, upale, infekcija (kao što su gljivične ili bakterijske infekcije i apscesi), limfoma SŽS-a ili metastaza drugih vrsta tumora.

Nakon primjene ovog lijeka potrebno je tijekom 24 sata izbjegavati izlaganje očiju i kože izvorima jakog svjetla (npr. operacijskim lampama, izravnom sunčevom svjetlu ili jakoj i fokusiranoj umjetnoj rasvjeti).

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu drugih potencijalno fototoksičnih tvari (npr. tetracikline, sulfonamide, fluorokinolone, ekstrakte hipericina) (vidjeti također dio 5.3).

Primjenu drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova treba izbjegavati 24 sata od primjene ovog lijeka.

Ovaj lijek treba primijeniti s oprezom u bolesnika s već postojećom kardiovaskularnom bolešću, jer postoje podaci u literaturi da on snižava sistolički i dijastolički sistemski krvni tlak, sistolički i dijastolički tlak u plućnoj arteriji, kao i plućni vaskularni otpor.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nakon primjene Gliolana bolesnici se ne smiju izlagati nikakvoj fotosenzibilizirajućoj tvari tijekom iduća 2 tjedna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni 5-ALA u trudnica ograničeni. Neka ograničena ispitivanja na životinjama ukazuju na embriotoksično djelovanje 5-ALA kod izlaganja svjetlu (vidjeti dio 5.3). Stoga se Gliolan ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se 5-ALA ili njegov metabolit protoporfirin IX (PPIX) u majčino mlijeko. Izlučivanje 5-ALA ili PPIX mlijekom nije ispitano na životinjama. Dojenje treba prekinuti tijekom 24 sata od primjene ovog lijeka.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju 5-ALA na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno, jer će sam kirurški zahvat utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave primijećene nakon primjene ovog lijeka radi resekcije glioma uz pomoć fluorescencije dijele se u sljedeće dvije kategorije:

- neposredna reakcija koja se događa nakon peroralne primjene ovog lijeka prije anestezije (= nuspojave specifične za djelatnu tvar)
- kombinirani učinci 5-ALA, anestezije i resekcije tumora (= nuspojave specifične za postupak).

Najozbiljnije nuspojave uključuju anemiju, trombocitopeniju, leukocitozu, neurološke poremećaje i tromboemboliju. Nadalje, često primijećene nuspojave su povraćanje, mučnina, porast razine bilirubina u krvi, alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, gama glutamiltransferaze i amilaze u krvi.

Tablični prikaz nuspojava

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojave specifične za djelatnu tvar:

Srčani poremećaji	Manje često:	hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	Manje često:	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često:	fotosenzitivna reakcija, fotodermatoza

Nuspojave povezane s postupkom

Opseg i učestalost neuroloških nuspojava povezanih s postupkom ovise o lokalizaciji tumora mozga i stupnju resekcije tumorskog tkiva u elokventnim područjima mozga (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često: anemija, trombocitopenija, leukocitoza
Poremećaji živčanog sustava	Često: neurološki poremećaji (npr. hemipareza, afazija, konvulzije, hemianopsija) Manje često: edem mozga Vrlo rijetko: hipoestezija
Srčani poremećaji	Manje često: hipotenzija
Krvožilni poremećaji	Često: tromboembolija
Poremećaji probavnog sustava	Često: povraćanje, mučnina Vrlo rijetko: proljev
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često: povišen bilirubin u krvi, povišena alanin-aminotransferaza, povišena aspartat-aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza, povišena amilaza u krvi

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanju koje je uključivalo samo jednu skupinu od 21 zdravog dobrovoljca muškog spola, pojava eritema na koži nakon izravnog izlaganja UV-A svjetlu mogla je biti izazvana do 24 sata nakon peroralne primjene 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA HCl. Nuspojava na lijek u obliku blage mučnine pojavila se u jednog od 21 dobrovoljca.

U drugom ispitivanju provedenom u jednom centru, 21 bolesnik sa zloćudnim gliomom primio je 0,2, 2 ili 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA HCl, nakon čega je slijedila resekcija tumora uz pomoć fluorescencije. Jedina primijećena nuspojava u tom ispitivanju bio je jedan slučaj blage sunčane opekline u bolesnika koji je primio najvišu dozu.

U ispitivanju koje je uključivalo samo jednu skupinu od 36 bolesnika sa zloćudnim gliomom, nuspojave na lijek su primijećene u 4 bolesnika (blagi proljev u jednog, umjerena hipoestezija u drugog, umjerena groznica u trećeg i arterijska hipotenzija 30 minuta nakon primjene 5-ALA u četvrtog bolesnika). Svi su bolesnici primili lijek u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine i podvrgnuti resekciji tumora uz pomoć fluorescencije. Razdoblje praćenja iznosilo je 28 dana.

U usporednom, otvorenom ispitivanju faze III (MC-ALS.3/GLI), 201 bolesnik s malignim gliomom primio je 5-ALA HCl u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine i 176 od njih podvrgnuto je resekciji tumora uz pomoć fluorescencije nakon koje je slijedila radioterapija. U 173 bolesnika proveden je standardni postupak resekcije tumora bez primjene ovog lijeka nakon čega je slijedila radioterapija. Razdoblje praćenja uključivalo je najmanje 180 dana nakon primjene lijeka. Nuspojave za koje postoji moguća povezanost s primjenom lijeka zabilježene su u 2 od 201 (1,0 %) bolesnika: blago povraćanje 48 sati nakon kirurškog postupka i blaga foto-osjetljivost 48 sati nakon ispitivanog kirurškog postupka. Jedan je bolesnik slučajno primio preveliku dozu lijeka (3000 mg umjesto 1580 mg). Respiratorna insuficijencija zabilježena u ovog bolesnika liječena je prilagodbom ventilacije i u potpunosti se povukla. Značajnije prolazno povišenje jetrenih enzima, bez kliničkih simptoma, primijećeno je u bolesnika koji su primili 5-ALA. Vršne vrijednosti dostignute su između 7. i 14. dana nakon primjene lijeka. Primijećeno je povišenje razine amilaze, ukupnog bilirubina i broja leukocita, ali sniženje broja trombocita i eritrocita, međutim razlika između različito liječenih skupina nije bila statistički značajna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem (vidjeti pojedinosti u nastavku).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkog ispitivanja 63-godišnjem bolesniku s poznatom kardiovaskularnom bolešću slučajno je dana prekomjerna doza 5-ALA HCl (3000 mg umjesto 1580 mg). Tijekom kirurškog postupka bolesnik je razvio respiratornu insuficijenciju koja je liječena prilagodbom ventilacije. U istog se bolesnika nakon kirurškog postupka pojavio eritem lica. Ustanovljeno je da je bolesnik bio izložen svjetlu više nego li je to bilo dopušteno samim ispitivanjem. Respiratorna insuficijencija i eritem u potpunosti su se povukli.

U slučaju predoziranja, po potrebi treba osigurati potporne mjere, uključujući zadovoljavajuću zaštitu od jakih svjetlosnih izvora (npr. izravnog sunčevog svjetla).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, senzibilizirajuća sredstva za primjenu u fotodinamičkoj terapiji, ATK oznaka: L01XD04

Mehanizam djelovanja

5-ALA je prirodni biokemijski prekursor hema koji se metabolizira nizom enzimskih reakcija do fluorescerirajućih porfirina, naročito porfirina PPIX. Sinteza 5-ALA regulirana je intracelularnim nakupljanjem slobodnog hema mehanizmom negativne povratne sprege. Primjenom viška egzogenog 5-ALA izbjegava se kontrola negativnom povratnom spregom te se PPIX nakuplja u ciljnom tkivu. U prisutnosti vidljivog svjetla fluorescencija PPIX-a (fotodinamički učinak) u određenim ciljnim tkivima može se koristiti za fotodinamičku dijagnostiku.

Farmakodinamički učinci

Sistemska primjena 5-ALA rezultira opterećenjem staničnog metabolizma porfirina i nakupljanjem PPIX-a u različitim epitelima i tumorskom tkivu. Utvrđeno je da tkivo zloćudnog glioma (stupnja III i IV prema SZO-u, npr. glioblastom, gliosarkom ili anaplastički astroцитom) također može sintetizirati i nakupljati porfirine kao odgovor na primjenu 5-ALA. Koncentracija PPIX-a značajno je niža u bijeloj tvari nego li u moždanoj kori i tumoru. Tkivo koje okružuje tumor i zdravo moždano tkivo također mogu biti zahvaćeni. Ipak, stvaranje PPIX-a inducirano pomoću 5-ALA značajno je veće u malignom nego u zdravom moždanom tkivu.

Nasuprot ovome, kod tumora nižeg stupnja (stupanj I i II prema SZO-u, npr. oligodendrogliom) nije primijećena fluorescencija nakon primjene djelatne tvari. Kod meduloblastoma ili moždanih metastaza rezultati nisu bili dosljedni ili uopće nije bilo fluorescencije.

Fenomen nakupljanja PPIX-a u zloćudnim gliomima stupnja III i IV prema SZO-u može se objasniti pojačanom apsorpcijom 5-ALA u tumorsko tkivo ili promijenjenim obrascem enzimske ekspresije odnosno aktivnosti (npr. ferokelataze) enzima uključenih u biosintezu hemoglobina unutar tumorskih stanica. Objašnjenje za pojačanu apsorpciju 5-ALA uključuje oštećenje krvno-moždane barijere, pojačanu neovaskularizaciju i pojačanu ekspresiju membranskih transportera u gliomskom tkivu.

Nakon podraživanja plavim svjetlom ($\lambda = 400-410$ nm), PPIX jako fluorescira (vršna aktivnost na $\lambda = 635$ nm) i može biti vizualiziran odgovarajuće modificiranim standardnim neurokirurškim mikroskopom.

Fluorescentna emisija može se odrediti kao intenzivna (solidna) crvena fluorescencija (koja odgovara vitalnom, solidnom tumorskom tkivu) i kao blago ružičasta fluorescencija (koja odgovara infiltrirajućim tumorskim stanicama), dok zdravo moždano tkivo, zbog nedostatka povišene razine PPIX reflektira ljubičasto-plavo svjetlo i prikazuje se u plavoj boji.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanju faze I/II koje je uključilo 21 bolesnika utvrđen je odnos između veličine doze i opsega i kvalitete fluorescencije u središtu tumora: više doze 5-ALA omogućile su bolju kvalitetu fluorescencije i veći opseg fluorescencije tumorske jezgre jednolikim intenzitetom boje i bez slabljenja u usporedbi s demarkacijom tumorske jezgre pod standardnim bijelim svjetlom. Utvrđeno je da je najviša doza (20 mg/kg tjelesne težine) i najučinkovitija.

Utvrđena je i pozitivna prediktivna vrijednost fluorescencije tkiva od 84,8 % (90 % CI: 70,7 %-93,8 %). Ova je vrijednost definirana kao postotak bolesnika s pozitivnim nalazom tumorskih stanica u svim uzorcima bioptičkog materijala dobivenog iz područja slabe i jake fluorescencije. Pozitivna prediktivna vrijednost jake fluorescencije bila je veća (100,0 %; 90 % CI: 91,1 %-100,0 %) nego slabe fluorescencije (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Rezultati se temelje na ispitivanju faze II koje je uključilo 33 bolesnika koji su primili 5-ALA u dozi od 20 mg/kg tjelesne težine.

Izazvana fluorescencija poslužila je intraoperacijskom označavanju tkiva zloćudnog glioma u cilju bolje kirurške resekcije ovih tumora.

U ispitivanju faze III u kojem je 349 bolesnika sa sumnjom na zloćudni gliom pristalo na postupak potpune resekcije tumora uz pomoć primjene kontrasta bolesnici su metodom slučajnog odabira podvrgnuti resekciji uz pomoć fluorescencije nakon primjene 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA, odnosno konvencionalnoj resekciji pod bijelim svjetlom. Uz pomoć kontrasta tumor je resecirano u 64 % bolesnika u eksperimentalnoj skupini, u usporedbi s 38 % u kontrolnoj skupini ($p < 0,0001$). Na kontrolnom pregledu 6 mjeseci nakon resekcije tumora, 20,5 % bolesnika koji su primili 5-ALA i 11 % bolesnika podvrgnutih standardnom kirurškom postupku preživjelo je šestomjesečno razdoblje bez progresije bolesti. Hi-kvadrat test pokazao je statistički značajnu razliku ($p = 0,015$). U ovom ispitivanju nije primijećeno povećano ukupno preživljenje, međutim, snaga ispitivanja nije bila dovoljna da bi se mogla ustanoviti takva razlika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

Ovaj je lijek dobro topljiv u vodenim otopinama. Nakon uzimanja kroz usta 5-ALA ne fluorescira sam po sebi već se apsorbira u tumorsko tkivo (vidjeti dio 5.1) gdje se intracelularno metabolizira u fluorescentne porfirine, najviše u PPIX.

Apsorpcija

5-ALA u obliku napitka brzo se i u cijelosti apsorbira, a njegove vršne vrijednosti razine u plazmi, nakon peroralne primjene doze od 20 mg/kg tjelesne težine, dostiže za 0,5-2 sata. Razina u plazmi vraća se na početne vrijednosti 24 sata nakon primjene peroralne doze od 20 mg/kg tjelesne težine. Ispitivanje utjecaja hrane na apsorpciju nije ispitivano jer se ovaj lijek primjenjuje na prazan želudac prije uvođenja u anesteziju.

Distribucija i biotransformacija

5-ALA se prvenstveno distribuira u jetru, bubrege, endotele i kožu, kao i zloćudne gliome (stupanj III i IV prema SZO-u), te metabolizira u fluorescentni PPIX. Četiri sata nakon peroralne primjene 20 mg/kg tjelesne težine 5-ALA HCl razina PPIX u plazmi dostiže svoj maksimum. Razina PPIX u plazmi brzo opada idućih 20 sati i nakon 48 sati njegova se prisutnost više ne može utvrditi. Pri preporučenoj oralnoj dozi od 20 mg/kg tjelesne težine omjer fluorescencije tumorskog tkiva i zdravog moždanog tkiva obično je visok i omogućuje jasni kontrast za vizualno razlikovanje tumorskog tkiva pod ljubičasto-plavim svjetlom tijekom najmanje 9 sati.

Osim fluorescencije tumorskog tkiva zabilježena je i blaga fluorescencija koroidnog pleksusa. 5-ALA se apsorbira i metabolizira u PPIX i u drugim tkivima, npr. jetri, bubrežima i koži (vidjeti dio 4.4). Vezivanje 5-ALA za proteine plazme nije poznato.

Eliminacija

5-ALA se eliminira brzo, s poluvijekom od 1-3 sata. Oko 30 % peroralno primijenjene doze od 20 mg/kg tjelesne težine izlučuje se nepromijenjeno urinom unutar 12 sati.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti AUC_{0-inf} za 5-ALA kod različitih peroralnih doza ovog lijeka proporcionalne su s dozom.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Farmakokinetika 5-ALA u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Standardni sigurnosni farmakološki pokusi provedeni su na miševima, štakorima i psima u uvjetima zaštićenim od svjetla. Primjena 5-ALA ne utječe na funkciju probavnog i središnjeg živčanog sustava. Lagani porast izlučivanja natrija i klora putem urina na može se isključiti.

Jednokratna primjena visokih doza 5-ALA na miševima i štakorima dovela je do nespecifičnih nalaza nepodnošenja bez makroskopskih poremećaja ili znakova zakašnjele toksičnosti. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima pokazala su nuspojave ovisne o dozi koje su utjecale na histološke promjene u žučovodu (nereverzibilne tijekom razdoblja oporavka od 14 dana), prolazni porast razine transaminaza, LDH, ukupnog bilirubina, ukupnog kolesterola, kreatinina i ureje te pojavu povraćanja (samo u pasa). Znakovi sustavne toksičnosti (kardiovaskularni i respiratorni parametri) pojavili su se pri višim dozama u anesteziranog psa: pri intravenskoj dozi od 45 mg/kg tjelesne težine zabilježen je blagi pad perifernog arterijskog tlaka i snižen sistolički tlak lijevog ventrikula. Pet minuta nakon primjene lijeka ponovno su se uspostavile početne vrijednosti. Smatra se da su navedeni kardiovaskularni učinci povezani s intravenskim putem primjene.

Fototoksičnost primijećena *in vitro* i *in vivo* nakon primjene 5-ALA očito je tijesno povezana s indukcijom sinteze PPIX-a ovisnoj o dozi i vremenu primjene u ozračenim stanicama i tkivima. Primijećeno je propadanje lojnih stanica, fokalna nekroza epidermisa s prolaznom akutnom upalom i difuznim reaktivnim promjenama u keratinocitima, kao i prolazni sekundarni edem i upala dermisa. Koža izložena svjetlu potpuno se oporavila, osim trajnog smanjenja broja folikula dlaka. U skladu s ovime, preporučuju se opće mjere zaštite od svjetla za oči i kožu tijekom najmanje 24 sata nakon primjene ovog lijeka.

Iako ključna ispitivanja o utjecaju 5-ALA na reprodukciju i razvoj nisu provedena, može se zaključiti da sinteza porfirina inducirana pomoću 5-ALA može imati embriotoksično djelovanje na embrije miševa, štakora i pilića samo pod uvjetom istovremenog izlaganja svjetlu. Ovaj se lijek stoga ne smije primjenjivati u trudnica. Prekomjerna jednokratna doza 5-ALA primijenjena štakorima reverzibilno je narušila plodnost mužjaka tijekom dva tjedna nakon njene primjene.

Većina ispitivanja genotoksičnosti provedenih u mraku ne upućuje na genotoksični potencijal 5-ALA. Ovaj spoj potencijalno je fotogenotoksičan nakon izlaganja zračenju ili svjetlu, što je očito povezano s indukcijom sinteze porfirina.

Dugotrajna *in vivo* ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Međutim, uzimajući u obzir terapijsku indikaciju, jednokratna peroralna doza 5-ALA ne bi trebala biti povezana s ozbiljnim potencijalnim rizikom od kancerogenog djelovanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena boca

3 godine

Rekonstituirana otopina

Rekonstituirana otopina je fizikalno-kemijski stabilna 24 sata na temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bocu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od bezbojnog stakla tipa I s čepom od butilne gume koja sadrži 1,5 g praška za rekonstituciju u 50 ml vode za piće.

Veličina pakiranja: 1, 2 i 10 boca.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Oralna otopina priprema se otapanjem praška sadržanog u jednoj boci u 50 ml vode za piće. Jedna boca Gliolana 30 mg/ml praška za oralnu otopinu rekonstituiranog u 50 ml vode za piće odgovara ukupnoj dozi od 1500 mg klorida 5-aminolevulinatne kiseline (5-ALA HCl). Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

Gliolan je samo za jednokratnu primjenu i sva preostala količina nakon prve primjene mora se baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

photonamic GmbH & Co. KG

Eggerstedter Weg 12

25421 Pinneberg

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/413/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. rujna 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. kolovoza 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10/08/2022

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.