

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gliolan 30 mg/ml κόνις για πόσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φιάλη περιέχει 1,17 g 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA), που αντιστοιχούν σε 1,5 g υδροχλωρικού 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA HCl).

Ένα ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 23,4 mg 5-ALA, που αντιστοιχούν σε 30 mg 5-ALA HCl.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι σε μορφή λευκού έως υπόλευκου πλακούντα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Gliolan ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την απεικόνιση κακοήθους ιστού κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης κακοήθους γλοιώματος (βαθμού III και IV σύμφωνα με την ΠΟΥ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από έμπειρους νευροχειρουργούς ειδικούς στις επεμβάσεις κακοήθων γλοιωμάτων και με εις βάθος γνώση της λειτουργικής ανατομίας του εγκεφάλου οι οποίοι έχουν παρακολουθήσει και συμπληρώσει εκπαίδευση στη χειρουργική με φθορίζουσα καθοδήγηση.

Δοσολογία

Η δόση που συνιστάται είναι 20 mg 5-ALA HCl ανά κιλό σωματικού βάρους.

Ο συνολικός αριθμός φιαλών που απαιτούνται για την επίτευξη της προβλεπόμενης δόσης για τον κάθε ασθενή μπορεί να καθοριστεί σύμφωνα με την εξίσωση παρακάτω (με στρογγυλοποίηση στην πλησιέστερη ολόκληρη φιάλη):

$$\text{Αριθμός φιαλών} = \frac{\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)}}{75 \text{ kg/φιάλη}}$$

Ο όγκος χορήγησης που απαιτείται για την επίτευξη της προβλεπόμενης δόσης για τον κάθε ασθενή μπορεί να υπολογιστεί σύμφωνα με την εξίσωση παρακάτω:

$$\text{Όγκος χορήγησης (ml)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί δοκιμές σε ασθενείς με κλινικώς συναφή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες οδηγίες για χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς με κανονική λειτουργία οργάνων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gliolan σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα πρέπει να χορηγείται από του στόματος τρεις ώρες (φάσμα 2-4 ωρών) πριν από την αναισθησία. Η χρήση του 5-ALA υπό συνθήκες διαφορετικές από εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές ενέχουν έναν απροσδιόριστο κίνδυνο.

Εάν η χειρουργική επέμβαση αναβληθεί για περισσότερες από 12 ώρες, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να προγραμματιστεί εκ νέου για την επόμενη ημέρα ή αργότερα. Μπορεί να ληφθεί και άλλη δόση αυτού του φαρμάκου, 2-4 ώρες πριν την αναισθησία.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στις πορφυρίνες.
- Οξείες ή χρόνιοι τύποι πορφυρίας.
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πρόκληση φθορισμού του εγκεφαλικού ιστού με 5-ALA δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την υποκείμενη νευρολογική λειτουργία του ιστού. Συνεπώς η απόφαση για εκτομή του φθοριζόμενου ιστού θα πρέπει να σταθμιστεί προσεκτικά έναντι της νευρολογικής λειτουργίας του φθοριζόμενου ιστού.

Πρέπει να ασκηθεί ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με όγκο άμεσα γειτνιάζοντα σε μια σημαντική νευρολογική λειτουργία και προϋπάρχοντα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα (π.χ. αφασία, διαταραχές της όρασης και πάρεση) που δεν βελτιώνονται με θεραπευτική αγωγή κορτικοστεροειδών. Η εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση στους ασθενείς αυτούς έχει βρεθεί ότι επιβάλλει υψηλότερο κίνδυνο κρίσιμων νευρολογικών ελλειμμάτων. Θα πρέπει να τηρείται ασφαλής απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστού από τις φλοιώδεις περιοχές κρίσιμης σημασίας και τις υποφλοιώδεις δομές ανεξαρτήτως του βαθμού φθορισμού.

Σε όλους τους ασθενείς με όγκο στην περιοχή μιας σημαντικής νευρολογικής λειτουργίας, θα πρέπει να λαμβάνονται είτε προ- είτε μετεγχειρητικά μέτρα για τον εντοπισμό εκείνης της λειτουργίας που είναι συναφής με τον όγκο προκειμένου να διατηρούνται αποστάσεις ασφαλείας.

Με τη χρήση του 5-ALA για την ενδοεγχειρητική απεικόνιση κακοήθους γλοιώματος μπορεί να προκύψουν ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Μη φθοριζόμενος ιστός στο χειρουργικό πεδίο δεν αποκλείει την παρουσία όγκου σε ασθενείς με γλοιώμα. Από την άλλη, μπορεί να παρατηρηθεί φθορισμός σε περιοχές μη φυσιολογικού εγκεφαλικού ιστού (όπως αντιδρώντα αστρογλοιακά κύτταρα, άτυπα κύτταρα), νεκρωτικού ιστού, φλεγμονής, λοιμώξεων (όπως μυκητιασικών ή βακτηριακών λοιμώξεων και αποστημάτων), λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος ή μεταστάσεων από άλλους τύπους όγκου.

Μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, η έκθεση των ματιών και του δέρματος σε ισχυρές πηγές φωτός (π.χ. φωτισμός χειρουργείου, άμεσο ηλιακό φως ή έντονα εστιασμένος εσωτερικός φωτισμός) θα πρέπει να αποφεύγεται για 24 ώρες.

Η συγχορήγηση με άλλες δυνητικώς φωτοτοξικές ουσίες (π.χ. τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, φθοριοκινολόνες, εκχυλίσματα υπερικίνης) θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Εντός 24 ωρών μετά τη χορήγηση, θα πρέπει να αποφεύγονται και άλλα δυνητικώς ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθότι εκθέσεις στη βιβλιογραφία έχουν δείξει μειωμένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, μειωμένη συστολική και διαστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας καθώς και μειωμένη πνευμονική αγγειακή αντίσταση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ασθενείς δεν πρέπει να εκτίθενται σε οποιονδήποτε παράγοντα φωτοευαισθητοποίησης για μέχρι και 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Gliolan.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του 5-ALA σε έγκυες γυναίκες. Κάποιες περιορισμένες μελέτες σε ζώα υποδηλούν εμβρυοτοξική δραστηριότητα του 5-ALA συν έκθεση στο φως (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το 5-ALA ή ο μεταβολίτης του, η πρωτοπορφυρίνη IX (PPIX), απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η έκκριση του 5-ALA ή του PPIX στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Η γαλουχία θα πρέπει να διακοπεί για 24 ώρες μετά τη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του 5-ALA στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται, η ίδια η θεραπεία θα έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη των χαρακτηριστικών ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για εκτομή γλοιωμάτων με φθορίζουσα καθοδήγηση χωρίζονται στις ακόλουθες δύο κατηγορίες:

- Άμεσες αντιδράσεις που παρουσιάζονται μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και πριν από την αναισθησία (=ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται ειδικά με τη δραστική ουσία)
- Συνδυασμένες ενέργειες του 5-ALA, της αναισθησίας, και της εκτομής όγκου (=ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την επέμβαση).

Στις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται αναιμία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση, νευρολογικές διαταραχές και θρομβοεμβολή. Περαιτέρω συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι έμετος, ναυτία, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση και αυξημένη αμυλάση αίματος.

Πινακοποιημένη σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Πολύ συχνές (≥1/10)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
 Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
 Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
 Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
 Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται ειδικά με τη δραστική ουσία

Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές: ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές: αντίδραση φωτοευαισθησίας, φωτοδερμάτωση

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται ειδικά με την επέμβαση

Ο βαθμός και η συχνότητα των νευρολογικών ανεπιθύμητων επιδράσεων που σχετίζονται με την επέμβαση εξαρτάται από τη θέση του όγκου εγκεφάλου και το βαθμό εκτομής ιστού όγκου που βρίσκεται στις κρίσιμες σημασίας περιοχές του εγκεφάλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: νευρολογικές διαταραχές (π.χ. ημιπάρεση, αφασία, σπασμοί, ημιανοψία) Όχι συχνές: εγκεφαλικό οίδημα Πολύ σπάνιες: υπαισθησία
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: υπόταση
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές: θρομβοεμβολή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: έμετος, ναυτία Πολύ σπάνιες: διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές: αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένη αμυλάση αίματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μια δοκιμή ενός σκέλους στην οποία συμμετείχαν 21 υγιείς άντρες εθελοντές, μπορούσε να προκληθεί δερματικό ερύθημα με άμεση έκθεση σε φως UVA μέχρι 24 ώρες μετά την από του στόματος εφαρμογή 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl. Αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη φαρμακευτική ενέργεια ήπια ναυτία σε 1 από τους 21 εθελοντές.

Σε μια άλλη μονοκεντρική δοκιμή, 21 ασθενείς με κακοήθες γλοίωμα έλαβαν 0,2, 2, ή 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl και στη συνέχεια ακολούθησε εκτομή όγκου με φθορίζουσα καθοδήγηση. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στη δοκιμή αυτή ήταν ένα περιστατικό ήπιου ηλιακού εγκαύματος που παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή στον οποίο χορηγήθηκε θεραπεία με την υψηλότερη δόση.

Σε μια δοκιμή ενός σκέλους στην οποία συμμετείχαν 36 ασθενείς με κακοήθες γλοίωμα, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις σε 4 ασθενείς (ήπια διάρροια σε έναν ασθενή, μέτρια υπαισθησία σε έναν άλλον ασθενή, μέτρια ρίγη σε έναν άλλον ασθενή και αρτηριακή υπόταση 30 λεπτά μετά την εφαρμογή του 5-ALA HCl σε έναν άλλον ασθενή). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το φαρμακευτικό προϊόν σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους και υπέστησαν εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 28 ημέρες.

Σε μια συγκριτική, μη τυφλή φάσης III δοκιμή (MC-ALS.3/GLI), 201 ασθενείς με κακοήθη γλοιώματα έλαβαν 5-ALA HCl σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους και 176 από αυτούς τους

ασθενείς υπέστησαν εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση και επακόλουθη ακτινοθεραπεία. Στους 173 ασθενείς έγινε συνήθης εκτομή χωρίς τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και στη συνέχεια ακολούθησε ακτινοθεραπεία. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν τουλάχιστον 180 μέρες μετά τη χορήγηση. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν τουλάχιστον πιθανώς σχετικές σε 2/201 (1,0%) ασθενείς: ήπιος έμετος 48 ώρες μετά την εγχείρηση, και ήπια φωτοευαισθησία 48 ώρες μετά την εγχείρηση δοκιμής. Ένας άλλος ασθενής τυχαίως έλαβε υπερδοσολογία του φαρμακευτικού προϊόντος (3.000 mg αντί 1.580 mg). Η αναπνευστική ανεπάρκεια που αναφέρθηκε στον ασθενή αυτό, αντιμετωπίστηκε με προσαρμογή του αερισμού και παρήλθε πλήρως. Μια πιο έντονη παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων χωρίς κλινικά συμπτώματα παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με 5-ALA. Μέγιστες τιμές παρουσιάστηκαν μεταξύ 7 και 14 ημερών μετά τη χορήγηση. Αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ολικής χολερυθρίνης, και λευκοκυττάρων αλλά μειωμένα επίπεδα θρομβοκυττάρων και ερυθροκυττάρων παρατηρήθηκαν, ωστόσο οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παρακάτω για λεπτομέρειες).

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής, ένας 63 χρονος ασθενής με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο έλαβε εξ αποπροεξίας υπερδοσολογία 5-ALA HCl (3.000 mg αντί 1.580 mg). Κατά τη διάρκεια της επέμβασης ανάπτυξε αναπνευστική ανεπάρκεια που αντιμετωπίστηκε με την προσαρμογή του αερισμού. Μετά την εγχείρηση ο ασθενής επίσης εμφάνισε ερύθημα προσώπου. Αναφέρθηκε ότι ο ασθενής είχε εκτεθεί σε περισσότερο φως από τα επιτρεπόμενα επίπεδα που καθορίζονται στη δοκιμή. Η αναπνευστική ανεπάρκεια και το ερύθημα παρήλθαν πλήρως.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρασχεθούν υποστηρικτικά μέτρα ανάλογα με τις ανάγκες, περιλαμβανομένης επαρκούς προστασίας από ισχυρές πηγές φωτός (π.χ. άμεσο ηλιακό φως).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ευαισθητοποιητές που χρησιμοποιούνται σε φωτοδυναμική θεραπεία, κωδικός ATC: L01XD04

Μηχανισμός δράσης

Το 5-ALA είναι μια φυσική βιοχημική πρόδρομος ουσία της αίμης που μεταβολίζεται σε μια σειρά από ενζυματικές αντιδράσεις σε φθορίζουσες πορφυρίνες, ιδιαίτερα την PPIX. Η σύνθεση του 5-ALA ρυθμίζεται από μια ενδοκυτταρική δεξαμενή ελεύθερης αίμης μέσω μηχανισμού αρνητικής. Η χορήγηση πλεονάζοντος εξωγενούς 5-ALA αποφεύγει τον έλεγχο αρνητικής ανάδρασης και προκύπτει συσσώρευση PPIX στον ιστό στόχο. Με την παρουσία ορατού φωτός, ο φθορισμός του PPIX (φωτοδυναμική επίδραση) σε ορισμένους ιστούς στόχους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για φωτοδυναμική διάγνωση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η συστηματική χορήγηση του 5-ALA οδηγεί σε υπερφόρτιση του μεταβολισμού της κυτταρικής πορφυρίνης και συσσώρευση του PPIX σε διάφορους επιθηλιακούς και καρκινικούς ιστούς. Ο ιστός κακοήθους γλοιώματος (βαθμού III και IV της ΠΟΥ, π.χ. γλοιοβλάστωμα, γλοιοσάρκωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα) έχει επίσης καταδειχθεί ότι συνθέτει και συσσωρεύει πορφυρίνες ως απάντηση στη χορήγηση του 5-ALA. Η συγκέντρωση του PPIX είναι σημαντικά χαμηλότερη στη λευκή ουσία παρά στον φλοιό και στον όγκο. Ο ιστός που περιβάλλει τον όγκο και ο φυσιολογικός εγκέφαλος μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Ωστόσο, ο σχηματισμός του PPIX που προκαλείται από το 5-ALA είναι σημαντικά ψηλότερος σε κακοήγη ιστό παρά σε φυσιολογικό εγκέφαλο.

Αντιθέτως, σε όγκους χαμηλότερου βαθμού (I και II της ΠΟΥ, π.χ. ολιγοδενδρογλοίωμα) δεν ήταν δυνατόν να παρατηρηθεί φθορισμός μετά την εφαρμογή της δραστικής ουσίας. Μυελοβλαστώματα ή μεταστάσεις εγκεφάλου αποκάλυψαν μη σταθερά αποτελέσματα ή καθόλου φθορισμό.

Το φαινόμενο της συσσώρευσης του PPIX σε κακοήγη γλοιώματα βαθμού III και IV σύμφωνα με την ΠΟΥ μπορεί να εξηγηθούν με υψηλότερη πρόσληψη του 5-ALA στον ιστό του όγκου ή έναν αλλοιωμένο τύπο έκφρασης ή δραστηριότητας των ενζύμων (π.χ. φεροχηλατάση) που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της αιμοσφαιρίνης σε κύτταρα όγκων. Ανάμεσα στις εξηγήσεις για την μεγαλύτερη πρόσληψη του 5-ALA περιλαμβάνεται μια διαταραχή του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, αυξημένη νεοαγγείωση και η υπερέκφραση των μεμβρανικών μεταφορέων σε ιστό γλοιώματος.

Μετά τη διέγερση με κυανό φως ($\lambda=400-410$ nm), το PPIX είναι έντονα φθορίζον (μέγιστα στα $\lambda=635$ nm) και μπορεί να απεικονιστεί κατόπιν καταλλήλων τροποποιήσεων με σύνθητες μικροσκόπιο νευροχειρουργικής.

Η εκπομπή φθορισμού ταξινομείται ως έντονος (συμπαγής) ερυθρός φθορισμός (αντιστοιχεί σε ζωτικό, συμπαγή ιστό όγκου) και αμυδρά ροζ φθορισμός (αντιστοιχεί σε διηθητικά κύτταρα όγκου), ενώ ο φυσιολογικός ιστός εγκεφάλου χωρίς ενισχυμένα επίπεδα PPIX αντανακλά το ιώδες-κυανό φως και εμφανίζεται κυανός.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια δοκιμή φάσης I/II στην οποία συμμετείχαν 21 ασθενείς, ανιχνεύθηκε σχέση δόσης/αποτελεσματικότητας ανάμεσα στα δοσολογικά επίπεδα και τον βαθμό και ποιότητα φθορισμού στον πυρήνα του όγκου: υψηλότερες δόσεις του 5-ALA ενίσχυσαν την ποιότητα φθορισμού και το βαθμό φθορισμού του πυρήνα του όγκου σε σύγκριση με την οριοθέτηση του πυρήνα του όγκου υπό συνήθη λευκό φωτισμό με μονοτονικό μη προσπίπτοντα τρόπο. Η μεγαλύτερη δόση (20 mg/kg σωματικού βάρους) προσδιορίστηκε ως η πιο αποτελεσματική.

Ανεβρέθηκε θετική διαγνωστική αξία φθορισμού ιστού της τάξεως του 84,8 % (90 % Διάστημα Εμπιστοσύνης: 70,7 %-93,8 %). Αυτή η αξία ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με θετικό εντοπισμό κυττάρων όγκων σε όλες τις βιοψίες που ελήφθησαν από περιοχές αδύνατου και ισχυρού φθορισμού. Η θετική διαγνωστική αξία ισχυρού φθορισμού ήταν υψηλότερη (100,0 %, 90 % ΔΕ: 91,1 %-100,0 %) σε σύγκριση με εκείνη του αδύνατου φθορισμού (83,3 % 90 % ΔΕ: 68,1 %-93,2 %). Τα αποτελέσματα βασίστηκαν σε δοκιμή φάσης II στην οποία συμμετείχαν 33 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε 5-ALA HCl σε δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους.

Ο προκύπτων φθορισμός χρησιμοποιήθηκε ως ενδοεγχειρητικός δείκτης ιστού κακοήθους γλοιώματος με σκοπό βελτίωσης της χειρουργικής εκτομής των όγκων αυτών.

Σε μια δοκιμή φάσης III στην οποία συμμετείχαν 349 ασθενείς με πιθανολογούμενο κακοήθες γλοιώμα το οποίο επιδεχόταν πλήρη εκτομή του όγκου με τεχνική αυξήσεως των αντιθέσεων, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εκτομή με φθορίζουσα καθοδήγηση κατόπιν χορήγησης 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl ή σε συμβατική εκτομή υπό λευκό φως. Ο όγκος με τεχνική αυξήσεως των αντιθέσεων αφαιρέθηκε σε 64% των ασθενών στην πειραματική ομάδα σε σύγκριση με 38% στην ομάδα μαρτύρων ($p < 0,0001$).

Κατά την επίσκεψη έξι μήνες μετά την εκτομή του όγκου, 20,5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε 5-ALA και 11% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε συνήθη εγχείρηση επιβίωσαν κατά την επίσκεψη του εξαμήνου χωρίς εξέλιξη του όγκου. Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική χρησιμοποιώντας το στατιστικό έλεγχο του Χ² ($p = 0,015$).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην ολική επιβίωση στη δοκιμή αυτή, ωστόσο, δεν είχε ως στόχο την ανίχνευση μιας τέτοιας διαφοράς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν επιδεικνύει καλή διαλυτότητα σε υδατικά διαλύματα. Μετά την κατάποση, το ίδιο το 5 ALA δεν είναι φθορίζον αλλά προσλαμβάνεται από τον ιστό του όγκου (βλ. παράγραφο 5.1) και ενδοκυτταρικά μεταβολίζεται σε φθορίζουσες πορφυρίνες, κυρίως σε PPIX.

Απορρόφηση

Το 5-ALA ως πόσιμο διάλυμα απορροφάται ταχέως και πλήρως και μέγιστα επίπεδα 5-ALA στο πλάσμα επιτυγχάνονται 0,5-2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 20 mg/kg σωματικού βάρους. Τα επίπεδα πλάσματος επανέρχονται στις τιμές γραμμής βάσης 24 ώρες μετά τη χορήγηση μιας από του στόματος δόσης 20 mg/kg σωματικού βάρους. Η επίδραση του φαγητού δεν έχει διερευνηθεί γιατί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν γενικά χορηγείται με άδειο στομάχι πριν από την εισαγωγή αναισθησίας.

Κατανομή και βιομετασχηματισμός

Το 5-ALA προσλαμβάνεται κατά προτίμηση από το ήπαρ, τα νεφρά, το ενδοθήλαιο και το δέρμα καθώς και από τα κακοήθη γλοιώματα (βαθμού III και IV της ΠΟΥ) και μεταβολίζεται στο φθορίζον PPIX. Τέσσερις ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 20 mg/kg σωματικού βάρους 5-ALA HCl, επιτυγχάνονται μέγιστα επίπεδα PPIX στο πλάσμα. Τα επίπεδα PPIX πλάσματος μειώνονται ταχέως κατά τη διάρκεια των επακόλουθων 20 ωρών και δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμα 48 ώρες μετά τη χορήγηση. Στη συνιστώμενη από του στόματος δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους, οι αναλογίες φθορισμού όγκου προς φυσιολογικό εγκέφαλο είναι συνήθως ψηλές και προσφέρουν ευκρινή αντίθεση για οπτική απεικόνιση του ιστού του όγκου υπό ιώδες-κυανό φως για τουλάχιστον 9 ώρες.

Εκτός από τον ιστό όγκου, αναφέρθηκε ελαφρύς φθορισμός του χοροιοειδούς πλέγματος. Το 5-ALA προσλαμβάνεται επίσης και μεταβολίζεται σε PPIX από άλλους ιστούς, π.χ. ήπατος, νεφρών ή δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4). Η δέσμευση του 5-ALA στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι άγνωστη.

Αποβολή

Το 5-ALA αποβάλλεται ταχέως με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 1-3 ωρών. Περίπου 30 % μιας από του στόματος χορηγούμενης δόσης 20 mg/kg σωματικού βάρους εκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός 12 ωρών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Υπάρχει αναλογικότητα δόσης ανάμεσα στις τιμές AUC_{0-inf} του 5-ALA και τις διαφορές από του στόματος δόσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του 5-ALA σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Διενεργήθηκαν συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας υπό προστασία από έκθεση σε φως σε ποντικούς, επίμυες και σκύλους. Η χορήγηση του 5-ALA δεν επηρεάζει τη λειτουργία του γαστρεντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μια ελαφριά αύξηση της αποβολής ιόντων νατρίου και χλωρίου δια των ούρων δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η εφάπαξ χορήγηση υψηλών δόσεων 5-ALA σε ποντικούς ή επίμυες οδηγεί σε μη ειδικά ευρήματα δυσανεξίας χωρίς μακροσκοπικές ανωμαλίες ή σημεία καθυστερημένης τοξικότητας. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν σε επίμυες και σκύλους κατέδειξαν δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τις αλλαγές στην ιστολογία του χοληδόχου πόρου (μη αναστρέψιμες εντός περιόδου ανάρρωσης 14 ημερών), παροδικές αυξήσεις στις τρανσαμινάσες, LDH, ολική χολερυθρίνη, ολική χοληστερόλη, κρεατινίνη, ουρία και έμετο (μόνο στους σκύλους). Σημεία συστηματικής τοξικότητας (καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παράμετροι) επήλθαν σε υψηλότερες δόσεις στον αναισθητοποιημένο σκύλο: σε δόση 45 mg/kg σωματικού βάρους ενδοφλεβίως καταγράφηκε ελαφρά μείωση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης και της συστολικής αριστερής κοιλιακής πίεσης. Πέντε λεπτά μετά τη χορήγηση, επιτεύχθηκαν ξανά οι τιμές της γραμμής βάσης. Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν θεωρείται ότι σχετίζονται με την ενδοφλέβια οδό χορήγησης.

Η παρατηρηθείσα φωτοτοξικότητα μετά από αγωγή με 5-ALA *in vitro* και *in vivo* προφανώς σχετίζεται στενά με τη δοσοεξαρτώμενη και την χρονοεξαρτώμενη έναρξη της σύνθεσης του PPIX στα κύτταρα ή στους ιστούς που υπέστησαν ακτινοβολία. Παρατηρήθηκαν καταστροφή των σμηγματοροϊκών κυττάρων, εστιακή επιδερμική νέκρωση με παροδική οξεία φλεγμονή και διάχυτες αντιδραστικές αλλαγές στα κερατινοκύτταρα καθώς και παροδικό δευτερογενές οίδημα και φλεγμονή της δερμίδας. Το δέρμα το οποίο ήταν εκτεθειμένο στο φως αποκαταστάθηκε πλήρως εκτός από μια επίμονη μείωση στον αριθμό των τριχοθυλακίων. Συνεπώς, συνιστάται η λήψη γενικών μέτρων προστασίας των ματιών και του δέρματος από το φως για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Μολονότι δεν έχουν διενεργηθεί κεντρικές μελέτες της αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής συμπεριφοράς του 5-ALA, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η σύνθεση πορφυρίνης λόγω του 5-ALA μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυοτοξική δραστηριότητα σε έμβρυα ποντικού, επίμυ και κοτόπουλου μόνο υπό τον όρο άμεσης συντρέχουσας έκθεσης σε φως. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει, συνεπώς, να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Η υπερβολική θεραπευτική αγωγή με εφάπαξ δόση 5-ALA σε επίμυες προκάλεσε αναστρέψιμη μείωση της γονιμότητας στους άρρενες για δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δοσολογίας.

Η πλειοψηφία των μελετών γονοτοξικότητας που διενεργήθηκαν στο σκοτάδι δεν αποκαλύπτουν πιθανότητα γονοτοξικότητας του 5-ALA. Η ένωση εν δυνάμει προκαλεί φωτογονοτοξικότητα κατόπιν επακόλουθης ακτινοβολίας ή έκθεσης σε φως πράγμα που προφανώς σχετίζεται με την επαγωγή της σύνθεσης πορφυρίνης.

Μακροχρόνιες μελέτες *in vivo* καρκινογένεσης δεν έχουν διενεργηθεί. Ωστόσο, δεδομένης της θεραπευτικής ένδειξης, μια εφάπαξ από του στόματος θεραπευτική αγωγή με 5-ALA πιθανό να μη σχετίζεται με οποιοδήποτε σοβαρό δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστή φιάλη

3 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι φυσικώς και χημικώς σταθερό για 24 ώρες στους 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμη φιάλη από γυαλί τύπου I, με βουτυλικό πώμα εισχώρησης από καουτσούκ, η οποία περιέχει 1,5 g κόνεως για ανασύσταση σε 50 ml πόσιμου νερού.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2 και 10 φιάλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το πόσιμο διάλυμα προετοιμάζεται αραιώνοντας την ποσότητα της κόνεως μίας φιάλης σε 50 ml πόσιμου νερού. Μία φιάλη Gliolan 30 mg/ml κόνεως για πόσιμο διάλυμα ανασυσταθείσα σε 50 ml πόσιμου νερού αντιστοιχεί σε συνολική δόση 1.500 mg υδροχλωρικού 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA HCl). Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό υγρό.

Το Gliolan είναι μίας χρήσης και τυχόν υπολειπόμενο περιεχόμενο πρέπει να απορρίπτεται μετά την πρώτη χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/413/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Σεπτεμβρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Αυγούστου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/08/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.