

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gliolan 30 mg/ml prášek pro perorální roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje acidum aminolevulinicum 1,17 g (kyseliny aminolevulové, 5-ALA), což odpovídá acidi aminolevulinici hydrochloridum 1,5 g (hydrochloridu kyseliny aminolevulové, 5-ALA HCl).

Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje 23,4 mg 5-ALA, což odpovídá 30 mg 5-ALA HCl.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok.

Prášek je bílý až bělavý kompaktní prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gliolan je indikován k vizualizaci maligní tkáně během operace maligního gliomu (stupně III a IV podle klasifikace WHO) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek mohou používat pouze zkušení neurochirurgové dobře obeznámení s chirurgickým řešením maligních gliomů a s hlubokými znalostmi funkční anatomie mozku, kteří absolvovali kurs fluorescenční chirurgie.

Dávkování

Doporučená dávka je 20 mg 5-ALA HCl na jeden kilogram tělesné hmotnosti.

Celkový počet lahviček potřebných pro dosažení zamýšlené dávky u příslušného pacienta může být stanoven podle níže uvedené rovnice (zaokrouhлено na nejbližší celou lahvičku):

$$\text{Počet lahviček} = \frac{\text{Hmotnost pacienta (kg)}}{75 \text{ kg/lahvičku}}$$

Podaný objem nutný pro dosažení zamýšlené dávky u příslušného pacienta může být vypočten podle níže uvedené rovnice:

$$\text{Podaný objem (ml)} = \frac{\text{Hmotnost pacienta (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Porucha funkce ledvin či jater

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení s pacienty s klinicky relevantní poruchou funkce ledvin či jater. Proto je třeba tento léčivý přípravek používat u takovýchto pacientů s opatrností.

Starší lidé

Pro použití u starších pacientů s normální funkcí orgánů nejsou žádné zvláštní pokyny.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Gliolan u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Roztok se podává perorálně tři hodiny (rozmezí 2–4 hodiny) před anestezií. Použití 5–ALA za podmínek odlišných od těch, za kterých probíhala klinická hodnocení, představuje riziko, které nelze přesně stanovit.

Pokud se operace zpozdí o více než 12 hodin, je ji třeba přeložit na následující den nebo pozdější datum. Další dávku tohoto přípravku lze užít 2–4 hodiny před anestezií.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo porfyriny.
- Akutní nebo chronické typy porfyrie.
- Těhotenství (viz body 4.6 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fluorescence mozkové tkáně vyvolaná 5–ALA neposkytuje informace o neurologické funkci zobrazované tkáně. Resekci fluoreskující tkáně je proto třeba dobře zvážit s ohledem na neurologickou funkci fluoreskující tkáně.

Zvláštní péči je třeba věnovat pacientům s tumorem v bezprostřední blízkosti důležitých neurologických funkcí a s preexistujícími fokálními deficity (např. afázií, poruchami zraku a parézou), u nichž nedošlo ke zlepšení po léčbě kortikoidy. Bylo zjištěno, že resekce při fluorescenčním zobrazení je u těchto pacientů spojena s vyšším rizikem kritických neurologických deficitů. Nezávisle na stupni fluorescence je třeba zachovat bezpečnou vzdálenost alespoň 1 cm od elokventních kortikálních oblastí a subkortikálních struktur.

U všech pacientů s tumorem v blízkosti důležité neurologické funkce je třeba předoperačně nebo během operace lokalizovat danou funkci ve vztahu k tumoru tak, aby byly zachovány bezpečné vzdálenosti.

Při použití 5-ALA pro vizualizaci maligního gliomu během operace se mohou vyskytnout falešně negativní nebo falešně pozitivní výsledky. Ne fluoreskující tkáň v operačním poli nevylučuje u pacienta s gliomem přítomnost nádoru. Na druhou stranu fluorescenci lze zaznamenat v oblastech abnormální mozkové tkáně (např. reaktivních astrocytů, atypických buněk), nekrotické tkáně, zánětu, infekcí (např. mykotických nebo bakteriálních infekcí a abscesů), lymfomu CNS nebo metastáz jiných typů nádoru.

Po podání tohoto léčivého přípravku je třeba zamezit expozici očí a pokožky silným zdrojům světla (např. osvětlení na operačním sále, přímé sluneční světlo nebo jasné bodové vnitřní osvětlení) po dobu 24 hodin.

Je třeba zamezit souběžnému podání s dalšími potenciálně fototoxickými látkami (např. tetracykliny, sulfonamidy, fluorochinolony, extrakty s obsahem hypericinu) (viz též bod 5.3).

Po dobu 24 hodin po podání se nemají podávat další potencionálně hepatotoxické léčivé přípravky.

U pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním je třeba tento léčivý přípravek používat s opatrností, neboť v literatuře se uvádí snížení systolického a diastolického tlaku, systolického a diastolického tlaku v plicní arterii i rezistence plicních cév.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacienti po dobu až 2 týdnů po podání přípravku Gliolan nemají být vystaveni žádným fotosenzibilizujícím látkám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání 5-ALA těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Některé omezené studie na zvířatech naznačují embryotoxickou aktivitu 5-ALA v kombinaci s expozicí světlu (viz bod 5.3). Gliolan proto nemá být během těhotenství podáván.

Kojení

Není známo, zda se 5-ALA nebo jeho metabolit protoporfyrin IX (PPIX) vylučují do lidského mateřského mléka. Exkrece 5-ALA ani PPIX do mléka nebyla na zvířatech studována. Po léčbě tímto léčivým přípravkem je třeba kojení přerušit na dobu 24 hodin.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu 5-ALA na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní, léčba sama o sobě bude mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované po použití tohoto léčivého přípravku pro účely fluorescenční resekce gliomu se řadí do dvou následujících kategorií:

- Bezprostřední reakce, k nimž dochází po perorálním podání léčivého přípravku před anestezí (= nežádoucí účinky specifické pro léčivou látku)
- Kombinované nežádoucí účinky 5-ALA, anestezie a resekce tumoru (= nežádoucí účinky specifické pro zákrok)

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří anémie, trombocytopenie, leukocytóza, neurologické poruchy a tromboembolie. Další často pozorované nežádoucí účinky zahrnují zvracení, nauzeu a zvýšení hladiny bilirubinu, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy a amylázy v krvi.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky specifické pro léčivou látku:

Srdeční poruchy	Méně časté:	hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Méně časté:	nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté:	fotosenzitivní reakce, fotodermatóza

Nežádoucí účinky specifické pro zákrok

Rozsah a četnost neurologických nežádoucích účinků souvisejících se zákrokem závisí na lokalizaci mozkového tumoru a na stupni resekce nádorové tkáně ležící v elokventních mozkových oblastech (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté:	anémie, trombocytopenie, leukocytóza
Poruchy nervového systému	Časté:	neurologické poruchy (např. hemiparéza, afázie, konvulze, hemianopsie)
	Méně časté:	edém mozku
	Velmi vzácné:	hypestezie
Srdeční poruchy	Méně časté:	hypotenze
Cévní poruchy	Časté:	tromboembolie
Gastrointestinální poruchy	Časté:	zvracení, nauzea
	Velmi vzácné:	průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté:	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy, zvýšení hladiny amylázy v krvi

Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinickém hodnocení s jedním ramenem, do něhož bylo zařazeno 21 zdravých dobrovolníků – mužů, bylo možno vyvolat kožní erytém přímou expozicí UVA záření do 24 hodin po perorálním podání 20 mg 5–ALA HCl na kg tělesné hmotnosti. U 1 z 21 dobrovolníků byla hlášena jako nežádoucí účinek mírná nauzea.

V dalším klinickém hodnocení prováděném v jednom centru bylo 21 pacientům s maligním gliomem podáno 0,2, 2 nebo 20 mg 5–ALA HCl na kg tělesné hmotnosti, po čemž následovala fluorescenční resekce tumoru. Jediným nežádoucím účinkem hlášeným v tomto hodnocení byl jeden případ mírného spálení od slunce, k němuž došlo u pacienta léčeného nejvyšší dávkou.

V klinickém hodnocení s jedním ramenem, do něhož bylo zařazeno 36 pacientů s maligním gliomem, byly hlášeny nežádoucí účinky léčivého přípravku u 4 pacientů (mírný průjem u jednoho pacienta, střední hypestezie u dalšího pacienta, zimnice středního stupně u jednoho pacienta a arteriální hypotenze 30 minut po aplikaci 5–ALA HCl) u jednoho pacienta. Všem pacientům byl léčivý přípravek podáván v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti a všichni pacienti absolvovali fluorescenční resekci. Období následného sledování trvalo 28 dní.

Ve srovnávacím nezaslepeném hodnocení fáze III (MC-ALS.3/GLI), bylo 201 pacientům s maligními gliomy podáváno 5–ALA HCl v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti a 176 z těchto pacientů absolvovalo resekci fluorescenční s následnou radioterapií. 173 pacientů absolvovalo standardní resekci bez podání léčivého přípravku s následnou radioterapií. Období následného sledování trvalo minimálně 180 dní po podání. U 2/201 (1,0 %) pacientů byly hlášeny nežádoucí příhody, které měly možnou souvislost s podáváním přípravku: mírné zvracení 48 hodin po chirurgickém zákroku a mírná fotosenzitivita 48 hodin po chirurgickém zákroku v rámci klinického hodnocení. Dalšímu pacientovi byla náhodně podána nadměrná dávka léčivého přípravku (3 000 mg místo 1 580 mg). Dechová nedostatečnost, která byla hlášena u tohoto pacienta, byla léčena zavedením ventilace a zcela se upravila. U pacientů léčených 5–ALA bylo pozorováno výraznější přechodné zvýšení hladiny jaterních enzymů bez klinických příznaků. Nejvyšších hodnot dosahovaly v období od 7 do 14 dnů po podání. Byly pozorovány zvýšené hladiny amylázy, celkového bilirubinu a leukocytů, avšak snížené hladiny trombocytů a erytrocytů, nicméně rozdíly mezi léčebnými skupinami nebyly statisticky významné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V rámci klinického hodnocení byla omylem podána 63letému pacientovi s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nadměrná dávka 5-ALA HCl (3 000 mg místo 1 580 mg). Během chirurgického zákroku se u něj objevila dechová nedostatečnost, která byla upravena zavedením ventilace. Po chirurgickém zákroku se u pacienta také objevil erytém v obličeji. Bylo konstatováno, že pacient byl vystaven většímu množství světla, než bylo pro účely hodnocení povoleno. Respirační insuficience a erytém zcela vymizely.

V případě předávkování je třeba zavést nezbytná podpurná opatření, včetně dostatečné ochrany před silnými zdroji světla (např. přímým slunečním světlem).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, senzibilizátory používané při fotodynamické terapii/radioterapii, ATC kód: L01XD04

Mechanismus účinku

5-ALA je přirozený biochemický prekurzor hemu, který se metabolizuje řadou enzymatických reakcí na fluorescenční porfyriny, především protoporfyrin IX (PPIX). Syntéza 5-ALA je řízena množstvím intracelulárního volného hemu pomocí mechanismu negativní zpětné vazby. Podání přebytku exogenního 5-ALA obchází kontrolní zpětnou vazbu a v cílové tkáni dochází k akumulaci PPIX. Za přítomnosti viditelného světla může být fluorescence PPIX (fotodynamický efekt) v určitých cílových tkáních využita k fotodynamické diagnostice.

Farmakodynamické účinky

Systémové podání 5-ALA má za následek přetížení buněčného metabolismu porfyrinu a kumulaci PPIX v různých epitelech a rakovinné tkáni. Také bylo prokázáno, že tkáň maligního gliomu (stupeň III a IV podle klasifikace WHO, např. glioblastom, gliosarkom nebo anaplastický astrocytom) po podání 5-ALA syntetizuje a kumuluje porfyriny. Koncentrace PPIX je významně nižší v bílé hmotě než v kortexu a tumoru. Tkáň v okolí tumoru a normální mozková tkáň mohou být také zasaženy. Nicméně tvorba PPIX vyvolaná 5-ALA je významně vyšší v maligní tkáni než v normálním mozkové tkáni.

Oproti tomu u tumorů nižších stupňů (stupeň I a II podle klasifikace WHO, např. oligodendrogliom) nelze po aplikaci léčivé látky pozorovat žádnou fluorescenci. Meduloblastomy nebo mozkové metastázy vykazovaly nekonsistentní výsledky nebo nevykazovaly žádnou fluorescenci.

Jev kumulace PPIX u maligních gliomů stupně III a IV podle klasifikace WHO lze vysvětlit vyšším vychytáváním 5-ALA do tkáně tumoru nebo změnou exprese či aktivity enzymů (např. ferochelatázy) podílejících se na biosyntéze hemoglobinu v nádorových buňkách. Vyšší vychytávání 5-ALA lze vysvětlit narušením hematoencefalické bariéry, zvýšenou neovaskularizací a nadměrnou expresí membránových transportérů ve tkáni gliomu.

Po excitaci modrým světlem ($\lambda=400-410$ nm), je PPIX silně fluorescenční (nejvyšší hodnoty při $\lambda=635$ nm) a lze jej, po příslušné úpravě, vizualizovat standardním neurochirurgickým mikroskopem.

Fluorescenční emisi lze klasifikovat jako intenzivní červenou (jednobarevnou) fluorescenci (odpovídá vitální, pevné tkáni tumoru) a neurčitou růžovou fluorescenci (odpovídá infiltrujícím nádorovým buňkám), zatímco normální mozková tkáň bez zvýšených hladin PPIX odráží fialovomodré světlo a jeví se jako modrá.

Klinická účinnost a bezpečnost

V hodnocení fáze I/II, do něhož bylo zahrnuto 21 pacientů, byl zjištěn vztah dávka-účinek mezi výší dávky a rozsahem a kvalitou fluorescence v jádru tumoru: vyšší dávky 5-ALA zvyšovaly kvalitu fluorescence a stupeň fluorescence jádra tumoru oproti vymezení jádra tumoru při standardním osvětlení nepřerušovaným konstantním bílým světlem. Nejvyšší dávka (20 mg/kg tělesné hmotnosti) byla stanovena jako nejúčinnější.

Byla zjištěna pozitivní prediktivní hodnota tkáňové fluorescence ve výši 84,8 % (90% interval spolehlivosti (CI): 70,7 %–93,8 %). Tato hodnota byla definována jako procento pacientů s pozitivní identifikací nádorových buněk ve všech biopsiích odebraných z oblastí silné a slabé fluorescence. Pozitivní prediktivní hodnota silné fluorescence byla vyšší (100,0 %; 90% CI: 91,1 %–100,0 %) než u slabé fluorescence (83,3 %; 90% CI: 68,1 %–93,2 %). Výsledky vycházely z hodnocení fáze II, jehož se účastnilo 33 pacientů, kterým byl podáván 5-ALA HCl v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Výsledná fluorescence byla použita jako peroperační marker tkáně maligního gliomu s cílem zlepšit chirurgickou resekci těchto tumorů.

Do hodnocení fáze III bylo zahrnuto 349 pacientů se suspektním maligním gliomem, u kterých byla indikována kompletní resekce tumoru zvyšujícího kontrast. Pacienti byli randomizováni do skupiny s fluorescenční resekci po podání 20 mg 5-ALA HCl na kg tělesné hmotnosti, nebo do skupiny s konvenční resekci za bílého světla. Tumor zvyšující kontrast byl resekován u 64 % pacientů v experimentální skupině oproti 38 % v kontrolní skupině ($p<0,0001$). Při kontrole šest měsíců po resekci tumoru přežívalo bez progresu 20,5 % z pacientů léčených 5-ALA a 11 % pacientů, kteří podstoupili standardní chirurgický zákrok. Rozdíl zjištěný pomocí chí kvadrát testu byl statisticky významný ($p=0,015$). V tomto klinickém hodnocení nebyl pozorován žádný významný nárůst v celkovém přežití, ovšem toto hodnocení se na zjišťování takového rozdílu nezaměřovalo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná charakteristika

Tento léčivý přípravek vykazuje dobrou rozpustnost ve vodných roztocích. Po požití není samotná 5-ALA fluorescenční, ale vychytává ji nádorová tkáň (viz bod 5.1) a intracelulárně se metabolizuje na fluorescenční porfyriny, převážně na PPIX.

Absorpce

5-ALA se jako pitný roztok rychle a kompletně absorbuje a maximálních hladin 5-ALA v plazmě je dosaženo 0,5–2 hodiny po perorálním podání 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Hladiny v plazmě se vracejí k výchozím hodnotám 24 hodin po podání perorální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Vliv jídla nebyl zkoumán, protože tento léčivý přípravek se obecně podává nalačno před zahájením anestezie.

Distribuce a biotransformace

5-ALA je přednostně vychytávána v játrech, ledvinách, endotelu, kůži a také maligních gliomech (stupně III a IV podle klasifikace WHO) a je metabolizována na fluorescenční PPIX. Čtyři hodiny po perorálním podání 20 mg 5-ALA HCl na kg tělesné hmotnosti dosáhne hladina PPIX v plazmě své maximální hodnoty. Hladiny PPIX v plazmě rapidně klesají v průběhu následujících 20 hodin a 48 hodin po podání je již nelze detekovat. Při doporučené perorální dávce 20 mg/kg tělesné

hmotnosti jsou poměry fluorescence tumoru a normálního mozku obvykle vysoké a nabízejí jasný kontrast pro zrakové vnímání nádorové tkáně při fialovomodrém světle po dobu alespoň 9 hodin.

Kromě nádorové tkáně byla hlášena i slabá fluorescence choroidního plexu. 5-ALA vychytávají a metabolizují na PPIX také jiné tkáně, např. játra, ledviny nebo kůže (viz bod 4.4). Vazby 5-ALA na proteiny v plazmě nejsou známy.

Eliminace

5-ALA se eliminuje rychle, s konečným poločasem 1-3 hodiny. Přibližně 30 % perorálně podávané dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti se vyloučí nezměněno v moči do 12 hodin.

Linearita/nelinearita

Hodnoty AUC_{0-inf}. 5-ALA jsou přímo úměrné velikosti perorální dávky tohoto léčivého přípravku.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Farmakokinetika 5-ALA u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny standardní bezpečnostní farmakologické pokusy u myší, potkanů a psů, kteří byli chráněni před světlem. Podání 5-ALA neovlivňuje funkci gastrointestinálního systému ani centrálního nervového systému. Nelze vyloučit mírný vzestup salurézy.

Jednorázové podání vysokých dávek 5-ALA myším nebo potkanům vede k nespecifickým nálezům intolerance bez makroskopických abnormalit či známek opožděné toxicity. Studie toxicity po opakovaných dávkách na potkanech a psech prokazují nežádoucí účinky v závislosti na dávce ovlivňující změny v histologii žlučových cest (nereverzibilní se 14 denním obdobím zotavení), přechodné zvýšení hladin transamináz, LDH, celkového bilirubinu, celkového cholesterolu, kreatininu, urey, a dále zvracení (pouze u psů). Známky systémové toxicity (kardiovaskulární a respirační parametry) se vyskytovaly při vyšších dávkách u psů v anestezii: při 45 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných intravenózně byl zaznamenán mírný pokles tlaku v periferních arteriích a systolického tlaku levé komory. Pět minut po podání se znovu obnovily výchozí hodnoty. Pozorované kardiovaskulární účinky jsou vztahovány k intravenózní cestě podání.

Fototoxicita pozorovaná po léčbě 5-ALA *in vitro* a *in vivo* je zřejmě úzce spjata s indukcí syntézy PPIX v ozářených buňkách či tkáních, která je závislá na dávce a času. Je pozorována destrukce tukových buněk, fokální epidermální nekróza s přechodným akutním zánětem a difúzními reaktivními změnami v keratinocytech i s přechodným sekundárním edémem a zánětem škůry. Kůže vystavená světlu se zotavila kompletně s výjimkou přetrvávajícího snížení počtu vlasových váčků. Vzhledem k výše uvedenému se doporučují obecná mírná ochranná opatření pro oči a kůži po dobu alespoň 24 hodin po podání tohoto léčivého přípravku.

Přestože pivotní hodnocení reprodukčního a vývojového působení 5-ALA nebyla provedena, lze vyvodit, že syntéza porfyrinu vyvolaná 5-ALA může vést k embryotoxické aktivitě u embryí myší, potkanů a kuřat pouze za předpokladu, že dojde zároveň k přímé expozici světlu. Tento léčivý přípravek proto nemá být během těhotenství podáván. Léčba nadměrnou jednorázovou dávkou 5-ALA u potkanů vyvolala reverzibilní poruchu samčí plodnosti na dva týdny po podání dávky.

Většina studií genotoxicity prováděných ve tmě nepoukazuje na genotoxický potenciál 5-ALA. Sloučenina potencionálně vyvolává fotogenotoxicitu po následném ozáření či expozici světlu, což zjevně souvisí s indukcí syntézy porfyrinu. Dlouhodobé studie karcinogenicity *in vivo* nebyly provedeny. Nicméně s ohledem na terapeutické indikace nemůže mít jednorázová perorální léčba 5-ALA souvislost s žádným závažným potencionálním karcinogenním rizikem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

4 roky

Roztok po rekonstituci

Roztok po rekonstituci je fyzikálně-chemicky stabilní po dobu 24 hodin při 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z bezbarvého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou, obsahující 1,5 g prášku pro rekonstituci v 50 ml pitné vody.

Velikosti balení: 1, 2 a 10 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Perorální roztok se připraví rozpuštěním celého množství prášku obsaženého v jedné lahvičce v 50 ml pitné vody. Jedna lahvička přípravku Gliolan 30 mg/ml prášek pro perorální roztok rekonstituovaná v 50 ml pitné vody odpovídá celkové dávce 1 500 mg hydrochloridu kyseliny aminolevulové (5-ALA HCl). Roztok po rekonstituci je čirá a bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina.

Gliolan je určen pouze na jednorázové použití a veškerý nespotřebovaný obsah po prvním použití musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/413/001–003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 07. září 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 30. srpen 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

15/07/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.