

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gliolan 30 mg/ml suukaudse lahuse pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel sisaldab 1,17 g 5-aminolevuliinhapet (5-ALA), mis vastab 1,5 g 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriidile (5-ALA HCl).

Valmislahuse 1 ml sisaldab 23,4 mg 5-ALA, mis vastab 30 mg 5-ALA HCl-le.

3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber.
Pulber on valge või valkjas kook.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gliolan on näidustatud täiskasvanutele pahaloomulise koe visualiseerimiseks pahaloomulise glioomi (WHO III ja IV aste) opereerimisel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimit võib kasutada üksnes pahaloomuliste glioomide opereerimises kogenud ja aju funktsionaalset anatoomiat põhjalikult tundev neurokirurg, kes on läbinud fluorestsentsiga juhitud operatsioonide alase koolituskursuse.

Annustamine

Soovituslik annus on 20 mg 5-ALA HCl kehakaalu kilogrammi kohta.

Igale patsiendile kavandatud annuseks vajaliku pudelite arvu saab määrata alloleva valemi järgi (ümardatud lähima täispudelini):

$$\text{Pudelite arv} = \frac{\text{Patsiendi kehakaal (kg)}}{75 \text{ kg/pudel}}$$

Igale patsiendile kavandatud annuseks vajaliku ravimikoguse saab määrata alloleva valemi järgi:

$$\text{Manustatav ravimikogus (ml)} = \frac{\text{Patsiendi kehakaal (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Neeru- või maksakahjustus

Kliiniliselt olulise maksa- või neerukahjustusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud. Seepärast peab selle ravimi kasutamisel neil patsientidel olema ettevaatlik.

Eakad

Kasutamise kohta eakatel patsientidel, kelle organite funktsioon on normaalne, erijuhised puuduvad.

Lapsed

Gliolani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Lahust peab manustatama suukaudselt kolm tundi (vahemikus 2...4 tundi) enne anesteesiat. 5-ALA kasutamise muudes tingimustes kui need, mis erinevad kliinilistes uuringutes kasutatud tingimustest, kaasnevad määramatud ohud.

Kui operatsioon lükkub edasi rohkem kui 12 tundi, tuleb see edasi lükata järgmiseks päevaks või hilisemaks kuupäevaks. Ravimi teine annus võidakse manustada 2...4 tundi enne anesteesiat.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Ravimipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või porfüriinide suhtes.
- Äge või krooniline porfüüria.
- Rasedus (vt lõigud 4.6 ja 5.3)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

5-ALA poolt esilekutsutud ajukoe fluorestsents ei anna teavet koe neuroloogilise funktsiooni kohta. Seepärast tuleb fluorestseeruva koe resektsiooni hoolikalt kaaluda fluorestseeruva koe neuroloogilist funktsiooni.

Eriti ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kelle kasvaja asub vahetult mõne tähtsa neuroloogilise funktsiooni ja olemasolevate koldeliste häirete (nt afaasia, nägemishäired ja parees) läheduses, mis ei parane kortikosteroidraviga. Neil patsientidel on fluorestsentsiga juhitud resektsioon kriitiliste neuroloogiliste häirete riski suurendanud. Olenemata fluorestsentsi astmest tuleb püsida ohutus kauguses, vähemalt 1 cm tähtsatest ajukoore piirkondadest ja ajukoorealustest struktuuridest. Kõikidel patsientidel, kellel on kasvaja tähtsa neuroloogilise funktsiooni läheduses, tuleb rakendada meetmeid selle funktsiooni lokaliseerimiseks kasvaja suhtes enne operatsiooni või operatsiooni ajal, et säilitada ohutut kaugust.

5-ALA kasutamisel pahaloomulise glioomi visualiseerimiseks operatsiooni ajal võidakse saada valenegatiivseid ja -positiivseid tulemusi. Koe mittefluorestseerumine operatsioonialal ei välista kasvaja olemasolu glioomiga patsientidel. Samas võib fluorestseerumist näha ka ebanormaalse ajukoe (näiteks reaktiivsed astrotsüüdid, atüüpilised rakud), nekrootilise koe, põletiku, infektsioonide (näiteks seen- ja bakteriaalsed infektsioonid ja abstsessid), kesknärvisüsteemi lümfoomi või muude kasvajakvormide metastaaside aladel.

24 tunni jooksul pärast ravimi manustamist tuleb vältida silmade ja naha kokkupuutumist tugevate valgusallikatega (nt operatsioonivalgustus, otsene päikesevalgus või ere koondunud valgus siseruumis).

Tuleb vältida ka samaaegset manustamist teiste potentsiaalselt fototoksiliste ainetega (nt tetratsükliinid, sulfoonamiidid, fluorokinoloonid, hüperitsiini ekstraktid) (vt ka lõik 5.3).

24 tunni jooksul pärast manustamist tuleb vältida teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite kasutamist.

Ravimi kasutamisel olemasoleva südame- ja veresoonehaigusega patsientidel peab olema ettevaatlik, sest kirjanduses avaldatud teadete kohaselt on esinenud süstoolse ja diastoolse vererõhu ja kopsuarteri süstoolse ja diastoolse rõhu alanemist ning kopsuveresoonte takistuse vähenemist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsiendid ei tohi kuni 2 nädala jooksul pärast Gliolani manustamist ühegi valgustundlikkust põhjustava ainega kokku puutuda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

5-ALA kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vähesed loomkatsed on näidanud 5-ALA embrüotoksilist toimet patsiendi kokkupuutel valgusega (vt lõik 5.3). Seepärast ei tohi Gliolani kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas 5-ALA või selle metaboliit protoporfüriin IX (PPIX) erituvad rinnapiima. 5-ALA ega PPIX-i eritumist loomade piima ei ole uuritud. Imetamine tuleb katkestada 24 tunniks pärast ravi selle ravimiga.

Fertiilsus

5-ALA mõju kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane. Ravi ise mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusalane kokkuvõte

Pärast käesoleva ravimi kasutamist fluorestsentsiga juhitud glioomi resektsiooniks täheldatud kõrvaltoimed jagunevad kahte järgmisesse rühma:

- vahetud reaktsioonid pärast ravimi suukaudset manustamist enne anesteesia alustamist (= toimeainele omased kõrvaltoimed)
- 5-ALA, anesteesia ja kasvaja resektsiooni ühised toimed (= protseduurile omased kõrvaltoimed).

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on aneemia, trombotsütopeenia, leukotsütoos, neuroloogilised häired ja trombemboolia. Hilisemad sageli täheldatavad kõrvaltoimed on oksendamine, iiveldus ja vere bilirubiinisalduse tõus, alaniinaminotransferaasi taseme tõus, aspartaaminotransferaasi taseme tõus, gammaglutamüültransferaasi taseme tõus ja vere amülaasitaseme tõus.

Kõrvaltoimete koondtabel

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ainele omased kõrvaltoimed:

| | | |
|---------------------------------|------------|---|
| Südame häired | Aeg-ajalt: | hüpotensioon |
| Seedetrakti häired | Aeg-ajalt: | iiveldus |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Aeg-ajalt: | valgustundlikkusreaktsioon, fotodermatoos |

Protseduurile omased kõrvaltoimed

Protseduuriga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimete ulatus ja sagedus sõltub ajukasvaja asukohast ja tähtsates ajupiirkondades asuva kasvajakoe resektsiooni astmest (vt lõik 4.4).

| | | |
|------------------------------|------------|---|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Väga sage: | aneemia, trombotsütopeenia, leukotsütoos |
| Närvisüsteemi häired | Sage: | neuroloogilised häired (nt hemiparees, afaasia, krampid, hemianopsia) |
| | Aeg-ajalt: | ajuturse |
| | Väga harv: | hüpesteesia |
| Südame häired | Aeg-ajalt: | hüpotensioon |
| Vaskulaarsed häired | Sage: | trombembolia |
| Seedetrakti häired | Sage: | oksendamine, iiveldus |
| | Väga harv: | diarröa |
| Maksa ja sapiteede häired | Väga sage: | vere bilirubiinisalduse tõus,alaniinaminotransferaasi taseme tõus, aspartaaminotransferaasi taseme tõus, gammaglutamüültransferaasi taseme tõus, vere amülaasitaseme tõus |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ühe ravirühmaga uuringus, milles osales 21 tervet meessoost vabatahtlikku, võis nahaerüteemi esile kutsuda otsene kokkupuude UVA valgusega kuni 24 tundi pärast 5-ALA HCl suukaudset manustamist 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Ühel 21 vabatahtlikust teatati kergest iiveldusest, mis võis olla ravimiga seotud.

Teises ühekeskuselises uuringus manustati pahaloolumulise glioomiga 21 patsiendile enne fluorestsentsiga juhitud tuumori resektsiooni 0,2, 2 või 20 mg 5-ALA HCl kehakaalu kilogrammi kohta. Ainus selles uuringus teatatud kõrvaltoime oli üks kerge päikesepõletuse juhtum kõige suurema annusega ravitud patsiendil.

Ühe ravirühmaga uuringus, milles osales pahaloolumulise glioomiga 36 patsienti, esines ravimiga seotud kõrvaltoimeid 4 patsiendil (ühel patsiendil kerge diarröa, ühel patsiendil mõõdukas hüpesteesia, ühel patsiendil mõõdukad külmavärinad ja ühel patsiendil arteriaalne hüpotensioon 30 minutit pärast 5-ALA manustamist). Kõik patsiendid said ravimit annuses 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta ja neil sooritati fluorestsentsiga juhitud resektsioon. Järelkontrolli aeg oli 28 päeva.

Võrdlevas avatud III faasi uuringus (MC-ALS.3/GLI) manustati 201 pahaloolumulise glioomiga patsiendile 5-ALA HCl annuses 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta ja neist 176 patsiendil sooritati fluorestsentsiga juhitud resektsioon koos sellele järgnenud kiiritusraviga. 173 patsiendile tehti tavapärase resektsioon ravimit manustamata ja sellele järgnenud kiiritusravi. Järelkontrolli aeg oli vähemalt 180 päeva pärast manustamist. Vähemalt võimalikult ravimiga seotud kõrvaltoimeid esines 2/201 (1,0%) patsiendil: kerge oksendamine 48 tundi pärast operatsiooni ja kerge valgustundlikkus 48 tundi pärast uuringu ajal toimunud operatsiooni. Üks patsient sai juhuslikult ravimi üleannuse (1580 mg asemel 3000 mg). Sellel patsiendil tekkinud hingamispuudulikkust raviti ventileerimise kohandamisega ja see kadus täielikult. 5-ALA-ga ravitud patsiendil täheldati maksaensüümide märgatavat mõõduvat tõusu ilma kliiniliste sümptomiteta. Maksimaalsed väärtused saavutati 7...14 päeva pärast manustamist. Täheldati amülaasi, üldbilirubiini ja leukotsüütide taseme tõusu, kuid trombotsüütide ja erütrotsüütide taseme langust, kuigi ravirühmade vahel ei olnud statistiliselt olulisi erinevusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ühes kliinilises uuringus manustati teadaoleva südame ja veresoonkonna haigusega 63-aastasele patsiendile juhuslikult 5-ALA HCl ülemäärane annus (1580 mg asemel 3000 mg). Tal tekkis operatsiooni ajal hingamispuudulikkus, mille kõrvaldamiseks kohandati ventileerimist. Pärast operatsiooni oli patsiendil ka näol erüteem. Märgitakse, et patsient oli olnud rohkem valguse käes, kui uuringus lubatud. Hingamispuudulikkus ja erüteem kadusid täielikult.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele rakendada toetavaid meetmeid, sealjuures kaitsta patsienti piisavalt tugevate valguseallikate (nt otsese päikesevalguse) eest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: fotodünaamilises ravis kasutatavad antineoplastilised ained, sensibiliseerivad ained, ATC-kood: L01XD04

Toimemehhanism

5-ALA on heemi looduslik biokeemiline eellane, mis metaboliseerub ensümaatiliste reaktsioonide seeria käigus fluorestseeruvateks porfüriinideks, eelkõige PPIX-iks. 5-ALA sünteesi reguleerib negatiivse tagasisidemehhanismi kaudu vaba heemi intratsellulaarne kogum. 5-ALA ülemäärase koguse manustamine pärsib negatiivset tagasisidet ja PPIX akumulereerumist sihtkoos. Nähtava valguse juuresolekul saab teatud kudedes kasutada PPIX fluorestsentsi (fotodünaamilist toimet) fotodünaamiliseks diagnoosimiseks.

Farmakodünaamilised toimed

5-ALA süsteemsel manustamisel tekib rakkude porfüriini metabolismi ülekoormus ja PPIX koguneb mitmesugustesse epiteel- ja vähikudedesse. On tõendatud, et ka pahaloomulise glioomi kude (WHO III ja IV aste, nt glioblastoom, gliosarkoom või anaplastiline astrotsütoom) sünteesib ja akumulereerib porfüriini 5-ALA manustamise toimet. Valgeolluses on PPIX kontsentratsioon oluliselt väiksem kui ajukoos ja kasvajas. Kahjustatud võivad olla ka kasvaja ümbrus ja normaalsed ajuosad. 5-ALA poolt esilekutsutud PPIX moodustumine on siiski pahaloomulises koes oluliselt suurem kui normaalses ajuosas.

Seevastu madalama astme kasvajat puhul (WHO I ja II aste, nt oligodendroglioom) fluorestsentsi pärast toimeaine manustamist ei täheldatud. Medulloblastoomide või aju metastaaside korral olid tulemused ebajärjekindlad või fluorestsents puudus.

PPIX akumulereerumine WHO III ja IV astme pahaloomulistesse glioomidesse on seletatav 5-ALA suurema omastamisega kasvajakoe poolt või muutustega kasvajakude hemoglobiini biosünteesis osalevate ensüümide (nt ferrokelaasi) väljendumises või aktiivsuses. 5-ALA suurem omastamine on seletatav muu hulgas aju-vere barjääri katkemise, neovaskularisatsiooni suurenemise ja membraantransporterite ülemäärase ekspressiooniga glioomi koes.

Sinise valgusega ($\lambda = 400\text{--}410\text{ nm}$) ergastatud PPIX on tugevalt fluorestseeruv (maksimaalselt $\lambda = 635\text{ nm}$) ja seda võib visualiseerida pärast standardses neurokirurgilises mikroskoobis vajalike muudatuste tegemist.

Tekkivat fluorestsentsi võib liigitada intensiivseks (ühtseks) punaseks fluorestsentsiks (vastab elujõulisele soliidtuumori koele) ja ebamääraseks roosaks fluorestsentsiks (vastab infiltreruvatele kasvajakudedele), kuid normaalne ajukude, milles ei ole PPIX-tasemeid suurendatud, peegeldab lillakassinist valgust ja näib sinine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

I/II faasi uuringus, milles osales 21 patsienti, leiti annusetasemete ja kasvajas leitud fluorestsentsi ulatuse ja kvaliteedi vaheline annuse ja efektiivsuse vaheline seos: suuremad 5-ALA annused parandasid kasvaja sisemuse fluorestsentsi kvaliteeti ja ulatust, võrreldes kasvaja sisemuse piirjoontega standardse valge valgusega monotoonisel, mitteväheneval viisil. Suurim annus (20 mg kehakaalu kilogrammi kohta) osutus kõige efektiivsemaks.

Koe fluorestsentsi positiivseks ennustusväärtuseks saadi 84,8% (90%-line usaldusvahemik: 70,7...93,8%). Seda väärtust määratleti kasvajakude suhtes positiivsete patsientide osakaaluga kõikidest nõrga ja tugeva fluorestsentsiga piirkondadest võetud biopsiatest. Tugeva fluorestsentsi puhul oli positiivne ennustusväärtus kõrgem (100,0%; 90% usaldusvahemik: 91,1%...100,0%) kui nõrga fluorestsentsi puhul (83,3%; 90% usaldusvahemik: 68,1%...93,2%). Tulemused põhinesid II faasi uuringul, milles osalenud 33 patsienti said 5-ALA HCl annuses 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Tekkinud fluorestsentsi kasutati pahaloomulise glioomikoe markerina operatsiooni käigus nende kasvajate kirurgilise resektsiooni täiustamiseks.

III faasi uuringus randomiseeriti 349 patsienti, kellel kahtlustati pahaloomulist glioomi, millele saab teha kasvaja kontrastsuse suurendamisega täieliku resektsiooni, pärast 5-ALA HCl manustamist 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta fluorestsentsiga juhitava resektsiooni rühma või valge valgusega traditsioonilise resektsiooni rühma. Suurendatud kontrastsusega kasvaja resektsioon viidi läbi 64% katserühma patsientidest ja 38% kontrollrühma patsientidest ($p < 0,0001$).

Kuue kuu möödumisel kasvaja resektsioonist toimunud visiidiks olid elus ja progresseerumiseta 20,5% 5-ALA-ravi saanud patsientidest ja 11% tavapärase operatsiooni läbi teinud patsientidest. See vahe oli hii-ruut-testi põhjal statistiliselt oluline ($p = 0,015$).

Üldise elulemuse olulist suurenemist selles uuringus ei täheldatud, kuid uuringu eesmärk ei olnud seda vahet kindlaks määrata.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldised omadused

Ravim lahustub hästi vesilahustes. 5-ALA ei ole pärast allaneelamist ise fluorestseeruv, kuid ta seotakse kasvajakoe poolt (vt lõik 5.1) ning metaboliseeritakse intratsellulaarselt fluorestseeruvateks porfüriinideks, valdavalt PPIX-iks.

Imendumine

5-ALA imendub joodava lahusega kiiresti ja täielikult ning 5-ALA maksimaalsed plasmatasemed saavutatakse 0,5...2 tundi pärast 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta suukaudset manustamist. Plasmatasemete algväärtused taastuvad 24 tundi pärast suukaudse annuse manustamist 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Toidu mõju ei ole uuritud, sest seda ravimit manustatakse tavaliselt tühja kõhuga enne anesteesia kasutamist.

Jaotumine ja biotransformatsioon

5-ALA-t seovad eelkõige maks, neerud, endoteel ja nahk, samuti pahaloomulised glioomid (WHO III ja IV aste) ning metaboliseerivad selle fluorestseeruvaks PPIX-ks. PPIX maksimaalne tase vereplasmas saavutatakse nelja tunni möödumisel 5-ALA HCl suukaudsest manustamisest 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Järgmise 20 tunni jooksul PPIX plasmatasemed kiiresti vähenevad ja 48 tundi pärast manustamist ei ole need enam avastatavad. Soovitusliku suukaudse annuse korral 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta on kasvaja ja normaalse ajuosa fluorestseerumise suhe tavaliselt kõrge ja annab selge kontrasti kasvajakoe visuaalseks vaatlemiseks lillakassinise valguse all vähemalt 9 tunni vältel.

Peale kasvajakoe teatati ka soonkestapõimiku nõrgast fluorestseerumisest. 5-ALA-t omastavad ja metaboliseerivad PPIX-iks ka muud koed, nt maks, neerud või nahk (vt lõik 4.4). 5-ALA seondumine plasmavalguga ei ole teada.

Eritumine

5-ALA elimineerub kiiresti, selle lõplik poolväärtusaeg on 1–3 tundi. Ligikaudu 30% suukaudselt manustatavast annusest 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta eritub 12 tunni jooksul muutumatul kujul uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

5-ALA väärtuste AUC_{0-inf} on selle ravimi erinevate suukaudsete annustega annusest sõltuvalt proportsionaalne.

Neeru- või maksakahjustus

5-ALA farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirte, rottide ja koertega viidi läbi standardsed farmakoloogilise ohutuse katsed valguse eest kaitsmisega. 5-ALA manustamine seedetrakti ja kesknärvisüsteemi funktsiooni ei mõjuta. Salureesi vähest tõusu ei saa välistada.

Suurte 5-ALA annuste ühekordne manustamine hiirtele või rottidele andis mittespetsiifilisi leide talumatuse kohta ilma makroskoopiliste häireteta ja ilma viivitusega ilmneva toksilisuse nähtudeta. Rottidel ja koertel läbi viidud korduva annusega toksilisuseuuringud näitasid annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, mis tekitavad sapiteedes histoloogilisi muutusi (14-päevasel paranemisperioodil pöördumatud), mööduvat transaminaaside, LDH, üldbilirubiini, üldkolesterooli, kreatiniini ja urea taseme tõusu ja oksendamist (ainult koertel). Anesteesiaga koeral ilmnemise suuremate annuste puhul süsteemse toksilisuse nähud (südame ja veresoonekonna ja respiratoorsed parameetrid): 45 mg kehakaalu kilogrammi kohta intravenoosselt vähendas veidi perifeerset arteriaalset vererõhku ja süstoolset vasaku vatsakese rõhku. Viie minuti möödumisel manustamisest algtasemed taastusid. Täheldatud südame ja veresoonekonnaga seotud nähte seostatakse intravenoosse manustamisega.

Pärast 5-ALA -ga ravimist *in vitro* ja *in vivo* täheldatud fototoksilisus on selgelt tihedalt seotud PPIX sünteesi annusest ja ajast sõltuva indutseerimisega kiiritatud rakkudes või kudedes. Täheldatakse rasurakkude hävimist, koldelist epidermise nekroosi mööduva ägeda põletikuga ja hajusate reaktiivsete muutustega keratinotsüütides ning pärisnaha mööduvat sekundaarset turset ja põletikku. Valgusega kokkupuutunud nahk paranes täielikult, välja arvatud karvanääpsude arvu püsiv vähenemine. Seepärast on soovitatav kasutada vähemalt 24 tunni jooksul pärast selle ravimi manustamist üldisi meetmeid silmade ja naha valguse eest kaitsmiseks.

Kuigi 5-ALA mõju kohta reproduktsioonile ja arengule ei ole otsustava tähtsusega uuringuid läbi viidud, võib järeldada, et 5-ALA esilekutsutud porfüriini süntees võib tekitada hiirte, rottide ja kanatibude loodetel embrüotoksilisust ainult otsesel samaaegsel kokkupuutumisel valgusega. Seepärast ei tohi seda ravimit kasutada raseduse ajal. Rottide ravimine 5-ALA ülemäärase ühekordse annusega kahjustas pöördvalt isasloomade viljakust kahe nädala vältel pärast annustamist.

Enamik pimesdas läbi viidud genotoksilisuse uuringutest ei näita 5-ALA genotoksilist potentsiaali. See ühend võib fotogenotoksilisust esile kutsuda pärast järgnevat kiiritust või valgusega kokkupuutumist, mis on selgelt seotud porfüriini sünteesi esilekutsumisega.

Pikaajalisi kantserogeensuse uuringuid *in vivo* ei ole läbi viidud. Kuid näidustust arvestades ei tarvitse ühekordne suukaudne ravi 5-ALA-ga tõsise potentsiaalse kantserogeensuseriskiga seonduda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudel

3 aastat.

Valmislahus

Valmislahus püsib temperatuuril 25 °C füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilsena 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu I tüüpi klaasist, butüülkummist korgiga pudel, mis sisaldab 1,5 g pulbrit lahustamiseks 50 ml joogivees.

Pakendi suurused: 1, 2 ja 10 pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Suukaudse lahuse valmistamiseks lahustatakse ühes pudelis sisalduv pulbrikogus 50 ml joogiveega. Pärast 50 ml joogiveega manustamiskõlblikuks muutmist vastab üks pudel Gliolan 30 mg/ml suukaudse lahuse pulbrit 5-aminolevuliinhappe vesinikkloriidi (5-ALA Hcl) 1500 mg koguanusele. Valmislahus on selge ja värvitu kuni kollakas vedelik.

Gliolan on ainult ühekordselt kasutatav – pärast esmakordselt kasutamist järelejäänud sisu tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/413/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07/09/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30/08/2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

10/08/2022

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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