# I. MELLÉKLET

# ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Gliolan 30 mg/ml por belsőleges oldathoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1,17 g 5-aminolevulinsav (5-ALA) üvegenként, ami 1,5 g 5-aminolevulinsav-hidrokloridnak (5-ALA HCl) felel meg.

A feloldott gyógyszer 23,4 mg 5-ALA-t tartalmaz milliliterenként, ami 30 mg 5-ALA HCl-nak felel meg.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz.
A por fehér vagy törtfehér színű, összeállt massza.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Gliolan felnőttek malignus glioma- (WHO szerinti III. és IV. stádium) műtéte során a malignus szövetek láthatóvá tételére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A gyógyszert csak a malignus gliomák sebészetében járatos, tapasztalt idegsebész alkalmazhatja, aki mélyreható ismeretekkel rendelkezik az agy funkcionális anatómiájáról és a fluoreszcencia jelenségét felhasználó sebészeti módszerből továbbképzésben részesült.

<u>Adagolás</u>
Az ajánlott adag testtömeg-kilogrammonként 20 mg 5-ALA.
Az adott betegnek szánt adag biztosításához szükséges üvegek összesített száma az alábbi egyenlet alapján határozható meg (a következő egész üvegre felkerekítve):

$$\textit{Üvegek száma} = \frac{\textit{Beteg testtömege (kg)}}{\textit{75 kg/üveg}}$$

Az adott betegnek szánt adag biztosításához szükséges alkalmazandó térfogat az alábbi egyenlet alapján számítható:

$$\textit{Alkalmazandó térfogat (ml)} = \frac{\textit{Beteg testtömege (kg) x 20 mg/kg}}{\textit{30 mg/ml}}$$

*Vese- és májkárosodás*
Klinikailag jelentős máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nem végeztek vizsgálatokat. Ezért ezt a gyógyszert ilyen betegeknél körültekintéssel kell alkalmazni.

*Idősek*
Nincsenek a normális szervműködésű, időskorú betegeknél történő alkalmazásra vonatkozó különleges utasítások.

*Gyermekek és serdülők*
A Gliolan biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja
Az oldatot szájon át kell alkalmazni az anesztézia előtt három órával (időtartomány: 2-4 óra). Az 5-ALA nem a klinikai vizsgálatok során alkalmazott körülmények melletti alkalmazása nem meghatározott kockázattal jár.

Ha a műtétet több mint 12 órával elhalasztják, másnapra vagy későbbre szükséges átütemezni a műtétet. A gyógyszer újabb adagját 2-4 órával az anesztézia előtt kell bevenni.

*Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*
A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a porfirinekkel szembeni túlérzékenység.
- A porfíria akut vagy krónikus típusai.
- Terhesség (lásd 4.6 és 5.3 pont)

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az agyszövet 5-ALA által indukált fluoreszcenciája nem ad információt a szövetek neurológiai funkciójáról. Ezért a fluoreszkáló szövetek resectiójakor át kell gondolni a fluoreszkáló szövetek neurológiai funkcióját.

Különösen óvatosan kell eljárni olyan betegekkel, akiknél a tumor egy fontos neurológiai funkció vagy corticosteroid-kezelésre nem reagáló, meglévő fokális deficit (pl. aphasia, látászavarok és paresis) közvetlen közelében található. E betegeknél a fluoreszcencia segítségével irányított resectio a kritikus neurológiai deficitek magasabb kockázatával jár. A fluoreszcencia mértékétől függetlenül legalább 1 centiméteres biztonsági távolságot kell tartani az eloquens corticalis területek és a subcorticalis struktúrák mellett.
Minden olyan betegnél, ahol a tumor fontos neurológiai funkció közelében található, a biztonsági zóna betartása érdekében pre- vagy intraoperatív eszközökkel kell a funkciót a tumorhoz viszonyítva meghatározni,

A malignus glioma intraoperatív vizualizációja érdekében alkalmazott 5-ALA álnegatív ás álpozitív eredményekhez vezethet. Nem zárja ki a tumor jelenlétét a gliomás betegeknél, ha a műtéti mezőben nincs fluoreszkáló szövet. Másrészt pedig fluoreszcencia fordulhat elő rendellenes agyszövet (például reaktív astrocyták, atípusos sejtek), necroticus szövet, gyulladás, fertőzések (például gombás vagy bakteriális fertőzések, tályogok), központi idegrendszeri lymphoma vagy más daganattípusokból származó metastasisok területén.

A gyógyszer alkalmazását követően 24 órán át kerülni kell, hogy a szemet és a bőrt erős fény (pl. műtőlámpa fénye, közvetlen napfény vagy erőteljesen fókuszált beltéri világítás) érje.
Kerülni kell az egyéb potenciálisan fototoxikus anyagokkal (pl. tetraciklinek, szulfonamidok, fluorokinolonok, hipericin-kivonatok) való együttes alkalmazást (lásd még 5.3 pont).

Az alkalmazást követő 24 órán belül kerülni kell az egyéb, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszereket.

Már meglévő cardiovascularis megbetegedésben szenvedőknél ezt a gyógyszert körültekintően kell alkalmazni, mivel a szakirodalomban a systolés és diastolés vérnyomás, a pulmonalis artériás systolés és diastolés vérnyomás és a pulmonalis vascularis ellenállás csökkenéséről számoltak be.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Gliolan alkalmazását követően a betegeknek legalább 2 hétig kerülniük kell a fotoszenzitivitást okozó anyagokat.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Az 5-ALA terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatokon végzett korlátozott számú kísérletek az 5-ALA embriotoxikus hatását jelzik fényexpozíció mellett (lásd 5.3 pont). Ezért a Gliolan alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás
Nem ismert, hogy az 5-ALA vagy metabolitja, a protoporfirin IX (PPIX), kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben nem vizsgálták az 5-ALA vagy a PPIX tejben történő kiválasztódását. A gyógyszerrel folytatott kezelést követően a szoptatást 24 órára meg kell szakítani.

Termékenység
Az 5-ALA termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem releváns, maga a kezelés fogja befolyásolni a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A gyógyszernek a fluoreszcencia jelenségét felhasználó glioma-resectióhoz történő alkalmazását követően megfigyelt nemkívánatos hatások az alábbi két kategóriába sorolhatók:

- az érzéstelenítés előtt a gyógyszer belsőleges alkalmazását követően azonnal jelentkező reakciók (= hatóanyag-specifikus mellékhatások)
- az 5-ALA, az érzéstelenítés és a tumor resectio kombinált hatásai (= eljárás-specifikus mellékhatások).

A legsúlyosabb mellékhatások az anaemia, a thrombocytopenia, a leukocytosis, a neurológiai rendellenességek és a thromboembolia. További, gyakran megfigyelt mellékhatások a hányás, a hányinger és a vér bilirubin-, az alanin-aminotraszferáz-, aszpartát-aminotranszferáz-, gamma-glutamiltranszferáz- és a vér amilázszintjének megnövekedése.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása
Nagyon gyakori (≥1/10)
Gyakori (≥1/100 –< 1/10)
Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)
Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Nagyon ritka (<1/10 000)
Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

*Hatóanyag-specifikus mellékhatások:*

| | | |
|---|---|---|
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Nem gyakori: | hypotensio |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Nem gyakori: | hányinger |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Nem gyakori: | fényérzékenységi reakció, photodermatosis |

*Eljárás-specifikus mellékhatások*
Az eljárás-specifikus mellékhatások nagysága és gyakorisága az agytumor elhelyezkedésétől és az eloquens agyi területeken található tumorszövet resectiójának mértékétől függ (lásd 4.4 pont).

| | | |
|---|---|---|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori: | anaemia, thrombocytopenia, leukocytosis |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori:<br><br>Nem gyakori:<br>Nagyon ritka: | neurológiai zavarok (pl. hemiparesis, aphasia, konvulziók, hemianopsia)<br>oedema cerebri<br>hypaesthesia |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Nem gyakori: | hypotensio |
| Érbetegségek és tünetek | Gyakori: | thromboembolia |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori:<br>Nagyon ritka: | hányás, hányinger<br>hasmenés |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | Nagyon gyakori: | emelkedett szérum bilirubin, emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz, emelkedett szérum-amiláz |

Kiválasztott mellékhatások leírása
Egy 21 egészséges férfi önkéntessel végzett egykaros vizsgálatban 20 mg/ttkg 5-ALA HCl oralis alkalmazását követően max. 24 órás közvetlen UVA-fénnyel bőr erythema volt provokálható. A 21 önkéntes közül 1 számolt be enyhe émelygésről, mint gyógyszer okozta mellékhatásról.

Egy másik, egycentrumos vizsgálatban 21 malignus gliomában szenvedő betegnél végeztek a fluoreszcencia jelenségét felhasználó tumor resectiót, miután 0,2, 2 vagy 20 mg/ttkg 5-ALA HCl-t kaptak. Ebben a vizsgálatban az egyetlen nemkívánatos hatás, amelyről beszámoltak, a legnagyobb adaggal kezelt betegnél előforduló enyhe napégés volt.

Harminchat, malignus gliomában szenvedő beteg részvételével végzett egykaros vizsgálatban 4 betegnél számoltak be a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásokról (egy betegnél enyhe hasmenés, egy másik betegnél közepes fokú hypaesthesia, egy harmadik betegnél közepes fokú hidegrázás és egy betegnél 30 perccel az 5-ALA HCl alkalmazását követően artériás magas vérnyomás jelentkezett). Valamennyi beteg 20 mg/ttkg adagban kapta a gyógyszert, és mindegyiknél a fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectiót végeztek. A követés ideje 28 nap volt.

Egy komparatív, nem vak, III. fázisú vizsgálatban (MC-ALS.3/GLI) 201 malignus gliomában szenvedő beteg 20 mg/ttkg adagban kapott 5-ALA HCl-t, és e betegek közül 176-on végeztek a fluoreszcencia segítségével irányított resectiót, amit radioterápia követett. Százhetvenhárom betegnél standard resectiót végeztek a gyógyszer alkalmazása nélkül, azt követő radioterápiával. A követés ideje legalább 180 nap volt az alkalmazás után. A 201 betegből 2-nél (1,0%) számoltak be legalább esetlegesen kapcsolódó nemkívánatos hatásokról: enyhe hányás a műtét után 48 órával, és enyhe fotoszenzitivitás 48 órával a vizsgálat során végrehajtott műtétet követően. Egy másik betegnél

véletlenül túladagolták a gyógyszert (1580 mg helyett 3000 mg-ot kapott). A betegnél jelentett légzési elégtelenséget lélegeztetéssel kezelték, ami teljes mértékben megszűnt. Az 5-ALA-val kezelt betegeknél klinikai tünetek nélküli, jelentősebb, átmeneti májenzimszint-növekedés volt megfigyelhető. A csúcsértékek a beadást követő 7 és 14 nap között jelentkeztek. Emelkedett amiláz-, összbilirubinszint és leukocytaszám, és csökkent thrombocyta- és erythrocytaszám voltak megfigyelhetők, a kezelési csoportok közötti különbségek azonban statisztikailag nem voltak szignifikánsak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu
elektronikus bejelentő form: https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/
e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

### 4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálat során egy 63 éves, ismerten cardiovascularis betegségben szenvedő betegnél véletlenül túladagolták az 5-ALA HCl-t (1580 mg helyett 3000 mg). A műtét során légzési elégtelenség lépett fel, amit a lélegeztetés adaptációjával kezeltek. A betegnél a műtét után az arcot érintő erythema mutatkozott. Megállapították, hogy a beteget a vizsgálatban megengedettnél több fény érte. A légzési elégtelenség és az erythema teljesen megszűnt.

Túladagolás esetében szükség szerint szupportív terápia biztosítandó, beleértve az erős fényforrástól (pl. közvetlen napfény) való megfelelő védelmet.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasticus szerek, fotodinámiás terápiában használt szenzibilizáló szerek, ATC kód: L01XD04

Hatásmechanizmus
Az 5-ALA a hem természetes biokémiai prekurzora, amely a fluoreszcens porfinokra adott enzimreakciók révén metabolizálódik, különösen PPIX)-re. Az 5-ALA szintézist az intracelluláris szabad hem-pool szabályozza egy negatív visszacsatolási mechanizmuson keresztül. Feleslegben adott exogén 5-ALA-val elkerülhető a negatív visszacsatolási kontroll, a célszövetben pedig PPIX akkumuláció történik. Látható fény jelenlétében bizonyos célszövetekben PPIX fluoreszcencia (fotodinamikai hatás) használható a fotodinamikai diagnózishoz.

Farmakodinámiás hatások
Az 5-ALA szisztémás alkalmazása a celluláris porfirin-metabolizmus túlterhelését és a PPIX felhalmozódását eredményezi a különféle epitheliális és rákos szövetekben. A malignus glioma szövet (WHO szerinti III. és IV. fázis, pl. glioblastoma, gliosarcoma vagy anaplasticus astrocytoma) az 5-ALA alkalmazására válaszul bizonyítottan szintetizálja és felhalmozza a porfirint. A PPIX-koncentráció lényegesen alacsonyabb a fehérállományban, mint a cortexben és a tumorban. A tumort körülvevő szövet és a normális agy szintén érintett lehet. Az 5-ALA által indukált PPIX-termelés azonban lényegesen magasabb a malignus szövetben, mint a normális agyban.

Ezzel szemben az alacsony stádiumba sorolt daganatoknál (WHO szerinti I. és II. stádium, pl. oligodendroglioma) nem volt megfigyelhető fluoreszcencia a hatóanyag alkalmazását követően. A medulloblastoma és az agyi metastasisok inkonzisztens eredményeket adtak vagy fluoreszcencia hiányát mutatták.

A WHO szerinti III. és IV. stádiumú malignus gliomákban a PPIX felhalmozódásának jelenségét a tumorszövet magasabb 5-ALA felvétele, az expresszió módosult formája, illetve a tumorsejtekben a hemoglobin-bioszintézisben résztvevő enzimaktivitás (pl. ferrokelatáz) magyarázhatja. A magasabb 5-ALA felvétel magyarázata között szerepel a sérült vér-agy gát, a megnövekedett neo-vascularisatio és a membrán transzporterek túlzott expressziója a gliomaszövetekben.

A kék fénnyel ($\lambda$ = 400-410 nm) történt gerjesztést követően a PPIX erősen fluoreszkál (csúcs $\lambda$ = 635 nm-nál), ami a standard idegsebészeti mikroszkóp megfelelő módosítása után láthatóvá válik.

A kibocsátott fluoreszcens fény lehet intenzív (egyszínű) vörös fluoreszcencia (ami vitális, tömör tumorszövetnek felel meg), és bizonytalan rózsaszín fluoreszcencia (ami infiltráló tumorsejteknek felel meg), míg a normál agyszövet, amelyben a PPIX-szint nem emelkedett meg, ibolyakék fényt tükröz, és kéknek tűnik.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
Egy 21 beteggel elvégzett I/II. fázisú vizsgálatban a dózis mértéke és a tumor magjában jelentkező fluoreszcencia mértéke és minősége közötti dózis-hatékonysági összefüggést vizsgálták. Az 5-ALA nagyobb adagjai növelték a tumor magjában a fluoreszcencia minőségét és mértékét a tumor magjának körülhatárolásához viszonyítva, standard fehér megvilágításban monoton, nem csökkenő formában. A leghatásosabbnak a legnagyobb adag bizonyult (20 mg/ttkg).

A szöveti fluoreszcencia pozitív prediktív értéke 84,8% (90% CI: 70,7%-93,8%) volt. Ez az érték azoknak a betegeknek a százaléka, akiknél a gyengén és erősen fluoreszcens területekről vett valamennyi biopsziában pozitív tumorsejt-identifikáció történt. Az erős fluoreszcencia pozitív prediktív értéke magasabb volt (100,0%; 90% CI: 91,1%-100,0%), mint a gyenge fluoreszcencia pozitív prediktív értéke (83,3%; 90% CI: 68,1%-93,2%). Az eredmények egy 33 beteggel végzett II. fázisú klinikai vizsgálaton alapultak, akik 20 mg/ttkg adagban kaptak 5-ALA HCl-t.

A keletkező fluoreszcenciát a műtét közben a malignus glioma markereként alkalmazták azzal a céllal, hogy javítsák ezeknek a tumoroknak a sebészeti resectióját.

Egy III. fázisú vizsgálatban a 349 malignus glioma gyanújával kezelt beteget, akiknél végrehajtható volt a kontraszt-dúsításos tumor teljes resectiója, 20 mg/ttkg 5-ALA HCl alkalmazása utáni fluoreszcencia jelenségét felhasználó resectios és fehér fényben végzett hagyományos resectios karba randomizálták. A kísérleti csoportban a betegek 64%-ánál végezték el a kontrasztfokozásos tumor resectióját a kontrollcsoport 38%-ához képest ($p<0,0001$).
A tumor resectio után hat hónappal történt kontroll alkalmával az 5-ALA-val kezelt betegek 20,5%-a, a standard műtéten átesett betegek 11%-a volt életben progresszió nélkül. A khi-négyzet próba szerint a különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,015$).
Ebben a vizsgálatban nem volt megfigyelhető az összesített túlélés jelentős növekedése, ez azonban az ilyen különbség detektálására nem terjedt ki.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők
Ez a gyógyszer vizes oldatokban jó oldhatóságot mutatott. A bevételt követően az 5-ALA önmagában nem fluoreszkált, de a tumorszövet felveszi (lásd 5.1 pont) és intracellulárisan fluoreszcens porfirinokká, túlnyomórészt PPIX-é metabolizálódik.

Felszívódás
Iható oldatként az 5-ALA gyorsan és teljes mértékben felszívódik, az 5-ALA a csúcs plazmaszintet a 20 mg/ttkg adag oralis alkalmazása után fél-kettő órával éri el. A plazmaszint a 20 mg/ttkg dózis oralis alkalmazását követően 24 órával áll vissza a kiindulási értékre. Az étel hatását nem vizsgálták, mivel ezt a gyógyszert általában éhgyomorra adják, az érzéstelenítés megkezdése előtt.

Eloszlás és biotranszformáció
Az 5-ALA HCl-t elsősorban a máj, a vese, az endothelialis sejtek és a bőr, valamint a malignus gliomák (WHO szerinti III. és IV. stádium) veszik fel és metabolizálják fluoreszcens PPIX-cé. A 20 mg/ttkg 5-ALA HCl oralis alkalmazása után négy órával következik be a maximális PPIX plazmaszint. A következő 20 órában gyors ütemben csökken a PPIX plazmaszintje, és az alkalmazást követő 48 óra elteltével már nem detektálható. A 20 mg/ttkg ajánlott oralis adag mellett a tumor és a normális agyszövet fluoreszcenciájának aránya általában magas, és ibolyakék fényben, legalább 9 órán át fénylő kontrasztot nyújt a tumorszövet vizuális azonosításához.

A tumorszövetek mellett beszámoltak a plexus choroideus halvány fluoreszcenciájáról is. Az 5-ALA más szövetekben is felszívódik és metabolizálódik, pl. a májban, a vesékben vagy a bőrben (lásd 4.4 pont). Az 5-ALA plazmaprotein kötődése nem ismert.

Elimináció
Az 5-ALA gyorsan eliminálódik, terminális felezési ideje 1-3 óra. A 20 mg/ttkg oralisan alkalmazott adag megközelítőleg 30%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel 12 órán belül.

Linearitás/non-linearitás
Az 5-ALA $AUC_{0\text{-inf.}}$-értékek és a gyógyszer különféle oralis adagjai között dózisarányosság érvényesül.

Vese- vagy májkárosodás
A vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták az 5-ALA farmakokinetikáját.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Standard farmakológia biztonságossági vizsgálatokat végeztek fényvédelem mellett egérben, patkányban és kutyában. Az 5-ALA alkalmazása nem befolyásolja a gastrointestinalis rendszer és a központi idegrendszer funkcióját. A sóürítés enyhe emelkedése nem zárható ki.

Az 5-ALA egyetlen, nagy adagban történő beadása egereknél vagy patkányoknál a makroszkópikus abnormalitás vagy a késleltetett toxicitás jelei nélkül nem specifikus intoleranciához vezetett. A patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok az epevezeték histológiájának változásait érintő dózisfüggő nemkívánatos (a 14 napos gyógyulási időszak alatt nem visszafordítható) reakciókat, a transzaminázok-, az LDH-, az összbilirubin-, az összkoleszterin-, a kreatinin- és a karbamidszint átmeneti emelkedését és hányást (csak kutyákban) eredményeztek. A szisztémás toxicitás jelei (cardiovascularis és légzőszervi paraméterek) nagy adagok esetén, elaltatott kutyában: intravénásan adott 45 mg/ttkg mellett feljegyezték a perifériás artériás vérnyomás és a systoles balkamrai nyomás enyhe csökkenését. Az alkalmazás után 5 perccel ismét helyreálltak a kiindulási értékek. A megfigyelt cardiovascularis hatások az intravénás alkalmazással összefüggőnek tekinthetők.

Az 5-ALA-val folytatott kezelés után *in vitro* és az *in vivo* megfigyelt fototoxicitás nyilvánvalóan szorosan kapcsolódik a besugárzott sejtekben és szövetekben a PPIX-szintézis adag- és időfüggő előidézésétől. Megfigyelhető a faggyúsejtek pusztulása, fokális epidermális necrosis átmeneti akut gyulladással és a keratinocyták generalizált reaktív elváltozásaival, valamint átmenti másodlagos oedema és a dermis gyulladása. A fénynek kitett bőr teljes mértékben meggyógyult, eltekintve a szőrtüszők számának maradandó csökkenésétől. Ennek megfelelően a gyógyszer alkalmazását követően legalább 24 óráig ajánlott a szemek és a bőr fény elleni általános védelme.

Bár nem végeztek pivotalis vizsgálatokat az 5-ALA reprodukcióra és fejlődésre gyakorolt hatását illetően, levonható az a következtetés, hogy az 5-ALA által indukált porfirin-szintézis egér-, patkány- és csirkeembrióban csak közvetlen, egyidejű fényexpozíció esetén okoz embriotoxicitást. Ezért ezt a gyógyszert terhes nők nem alkalmazhatják. Az egyszeri, rendkívül magas 5-ALA adaggal kezelt patkányoknál a hím nemzőképesség az adagolást követő két hétig reverzibilis károsodást szenvedett.

A sötétben végezett genotoxicitás vizsgálatok többsége szerint az 5-ALA nem mutatott genotoxikus potenciált. A vegyület potenciálisan fotogenotoxicitást indukál a későbbi besugárzást vagy fényexpozíciót követően, ami nyilvánvalóan a porfirin-szintézis beindításával van kapcsolatban. Hosszú távú *in vivo* karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek. A terápiás javallatot figyelembe véve azonban az 5-ALA-val végzett egyszeri oralis kezelés nem hozható összefüggésbe semmilyen súlyos potenciális karcinogenitás kockázattal.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Segédanyagokat nem tartalmaz.

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan üveg
4 év.

Elkészített oldat
A feloldott gyógyszer 25 °C-on fizikailag-kémiailag 24 órán át marad stabil.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Színtelen, I. típusú üvegből készült üveg butilgumi dugóval, mely 50 ml ivóvízben feloldandó 1,5 g port tartalmaz.
Kiszerelés: 1, 2 és 10 db üveg.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A belsőleges oldat elkészítéséhez az üvegben lévő port 50 ml ivóvízben kell feloldani. Egy üveg Gliolan 30 mg/ml por belsőleges oldathoz 50 ml ivóvízben feloldva megfelel egy 1500 mg-os 5-aminolevulinsav-hidroklorid (5-ALA HCl) összdózisnak. Az elkészített oldat tiszta és színtelen vagy enyhén sárgás folyadék.

A Gliolan kizárólag egyszer használatos és az első használat után minden megmaradó anyagot ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/413/001-003

## 9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. szeptember 07.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. augusztus 30.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

15/07/2024

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.