

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gliolan 30 mg/ml mixtúrduft, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt glas inniheldur 1,17 g af 5-amínólevúlínsýru (5-ALA), sem samsvarar 1,5 g af 5-amínólevúlínsýru-hýdróklóríði (5-ALA HCl).

Einn ml af blandaðri lausn inniheldur 23,4 mg af 5-ALA, sem samsvarar 30 mg af 5-ALA HCl.

3. LYFJAFORM

Mixtúrduft, lausn.

Duftið er í formi hvítrar til beinhvítrar köku.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Gliolan er ætlað fyrir fullorðna til þess að gera illkynja vef sýnilegan við skurðaðgerð á illkynja tróðæxli (III. og IV. stigs skv. WHO-skala).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyf þetta skal einungis notað af reyndum taugaskurðlæknum sem eru vel heima í skurðaðgerðum á illkynja tróðæxlum, hafa ítarlega þekkingu á starfrænni líffærafræði heilans og hafa lokið þjálfunarnámskeiði í skurðaðgerðum með leiðsögn flúrljómunar.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 20 mg af 5-ALA HCl á hvert kg líkamsþyngdar.

Hægt er að ákvarða þann heildarfjölda glasa sem þarf til að ná tilætluðum skammti fyrir hvern sjúkling með jöfnunni hér fyrir neðan (námundað upp að næsta heila glasi):

$$\text{Fjöldi glasa} = \frac{\text{Líkamsþyngd sjúklings (kg)}}{75 \text{ kg/glas}}$$

Hægt er að reikna út magnið sem gefa þarf til að ná tilætluðum skammti fyrir hvern sjúkling með jöfnunni hér fyrir neðan:

$$\text{Magn sem gefa skal (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd sjúklings (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar prófanir hafa verið gerðar á sjúklingum með það skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi að máli skipti í klínisku tilliti. Þess vegna ber að nota þetta lyf með varúð fyrir sjúklinga af því tagi.

Aldraðir

Engin sérstök fyrirmæli hafa verið gefin um notkun fyrir aldraða sjúklinga með eðlilega líffærastarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Gliolan hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lausnin er ætluð til inntöku þremur klukkustundum (á bilinu 2-4 klst.) fyrir svæfingu. Notkun 5-ALA við önnur skilyrði en sem notuð eru við klínískar prófanir hafa í för með sér ótiltekna áhættu.

Ef skurðaðgerðinni er frestað lengur en í 12 klst. skal finna nýjan tíma fyrir aðgerðina næsta dag eða síðar. Taka má annan skammt af lyfinu, 2-4 klst. fyrir svæfingu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða porfýrínum.
- Bráðar eða langvinnar gerðir af porfýríu.
- Meðganga (sjá kafla 4.6 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Flúrljómun heilavefs fyrir tilstilli 5-ALA veitir engar upplýsingar um undirliggjandi taugastarfsemi í vefnum. Því ber að vega og meta gaumgæfilega hvort rétt sé að skera brott flúrljómaðan vef miðað við taugastarfsemi í viðkomandi vef.

Gæta ber sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með æxli í næsta nágrenni við mikilvæga taugastarfsemi og þegar eru að kljást við staðbundnar fatlanir (t.d. málstol, sjóntruflanir og lömunarsnert) sem batna ekki við meðferð með barksterum. Brotnám með leiðsögn flúrljómunar hjá sjúklingum af því tagi hefur reynst valda aukinni hættu á grafalvarlegum taugrænum fötlunum. Halda ber sig í öruggri fjarlægð frá svæðum á heilaberki sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi (eloquent areas) og leyfa ber að minnsta kosti 1 cm af neðanbarkarsvæðum að halda sér, óháð því hversu flúrljómun er mikil.

Hjá öllum sjúklingum með æxli í nágrenni við mikilvæga taugastarfsemi ber að beita viðeigandi ráðstöfunum annað hvort fyrir eða meðan á skurðaðgerð stendur til þess að staðsetja viðkomandi starfsemi í afstöðu við æxlið svo að unnt sé að halda sig í öruggri fjarlægð.

Falskt-neikvæðar og falskt-jákvæðar niðurstöður geta komið fyrir þegar 5-ALA er notað til að gera illkynja tróðæxli sýnileg meðan á aðgerð stendur. Vefur án flúrljómunar á skurðsvæðinu útilokar ekki að æxlisvöxtur sé til staðar hjá sjúklingum með tróðæxli. Hins vegar getur flúrljómun verið til staðar á svæðum með óeðlilegum heilavef (svo sem næmum stjarnfrumum og afbrigðilegum frumum), vefjadrepi, bólgu, sýkingum (svo sem sveppa- eða bakteríusýkingum og ígerðum), eitilæxlum í miðtaugakerfi eða meinvörpum frá öðrum gerðum æxla.

Í 24 klst. eftir að lyfið er gefið ber að forðast að láta sterka ljósgeisla skína í augun eða á húðina (t.d. skurðstofuljós, beint sólarljós eða skæra og skarpa innanhússlýsingu).

Forðast ber að gefa lyfið samhliða öðrum efnum sem hugsanlega geta valdið ljóseitrun (t.d. tetracyklín, sulfónamíðum, flúórókínólónum, hýpericínefnum) (sjá einnig kafla 5.3).

Innan 24 klst. frá lyfjagjöf ber að forðast önnur lyf sem hugsanlega geta haft eiturvekanir á lifur.

Nota ber lyfið með varúð fyrir sjúklinga sem þegar eru haldnir hjarta- eða æðasjúkdómi því að í fræðigreinum hefur verið greint frá lækun á blóðþrýstingi, bæði í slagbili og þanbili, þrýstingi í lungnaslagæð, bæði í slagbili og þanbili, og jafnframt æðaviðnámi í lungum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki má útsetja sjúklinga fyrir neinu ljósnæmandi efni í allt að 2 vikur eftir að Gliolan er gefið.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun 5-ALA hjá konum á meðgöngu. Takmarkaðar dýrarannsóknir benda til þess að 5-ALA ásamt útsetningu fyrir ljósi hafi eiturverkanir á fósturvísi (sjá kafla 5.3). Því ætti ekki má nota Gliolan á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort 5-ALA eða umbrotsefni þess, prótóporfýrín IX (PPIX), skilst út í brjóstamjólk. Ekki hefur verið rannsakað hjá dýrum hvort 5-ALA eða PPIX skiljast út í mjólk. Gera ber hlé á brjóstagjöf í 24 klst. eftir meðferð með þessu lyfi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif 5-ALA á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við. Meðferðin sjálf hefur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Aukaverkanir sem sést hafa eftir notkun á lyfinu til þess að nema brott tróðæxli með leiðsögn flúrljómunar skiptast í eftirfarandi tvo flokka:

- umsvifalaus viðbrögð sem koma fram eftir inntöku lyfsins, áður en svæfing er hafin (= aukaverkanir sem tengjast virka efninu sérstaklega)
- sameiginleg áhrif 5-ALA, svæfingar og brotnáms æxlisins (= aukaverkanir sem tengjast aðgerðinni í heild).

Alvarlegustu aukaverkanir eru m.a. blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafjölgun, taugakvillar og segarek. Auk þess eru tíðar aukaverkanir uppköst, ógleði og aukinn gallrauði, alanínamínótransferasi, aspartatamínótransferasi, gammaglútamýltransferasi og amýlasi í blóði.

Tafla með samantekt yfir aukaverkanir

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem tengjast virka efninu sérstaklega

Hjarta	Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Sjaldgæfar:	Ógleði
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar:	Ljósnæmisviðbrögð, ljósskinnþroti

Aukaverkanir sem tengjast aðgerðinni í heild

Umfang og tíðni aukaverkana aðgerðarinnar á taugakerfið velta á staðsetningu heilaæxlisins og hversu mikill æxlisvefur er numinn brott á svæðum sem sjá um mikilvæga heilastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Blóð og eitlar	Mjög algengar:	Blóðleysi, blóðflagnafæð,hvítfrumna fjölgun
Taugakerfi	Algengar:	Taugakvillar (t.d. helftarlömum, málstol, umbrotakrampar, helftarblinda)
	Sjaldgæfar:	Heilabjúgur
	Koma örsjaldan fyrir:	Minnkað húðskyn
Hjarta	Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Æðar	Algengar:	Segarek
Meltingarfæri	Algengar:	Uppköst, ógleði
	Koma örsjaldan fyrir:	Niðurgangur
Lifur og gall	Mjög algengar:	Aukinn gallrauði í blóði, aukinn alanínamínótransferasi, aukinn aspartatamínótransferasi, aukinn gammaglútamýltransferasi, aukinn amýlasi í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í einarma prófun með þátttöku 21 heilbrigðs karlkyns sjálfbóðaliða var unnt að framkalla hörundsroða með því að láta UVA-ljós skína beint á húðina í allt að 24 klst. eftir inntöku 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl. Tilkynnt var um, sem aukaverkun, væga velgju sem tengdist lyfinu hjá 1 af 21 sjálfbóðaliða.

Í annarri einsetra prófun fékk 21 sjúklingur með illkynja tróðæxli 0,2, 2 eða 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl og gekkst í kjölfarið undir brotnám á æxlinu með leiðsögn flúrljómunar. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um í þessari rannsókn var eitt tilvik um vægan sólbruna sem fram kom hjá sjúklingi sem meðhöndlaður var með stærsta skammtinum.

Í einarma prófun með þátttöku 36 sjúklinga með illkynja tróðæxli var tilkynnt um aukaverkanir af lyfinu hjá 4 sjúklingum (vægur niðurgangur hjá einum sjúklingi, miðlungsalvarleg húðskynsminnkun hjá öðrum sjúklingi, miðlungsalvarlegur kuldahrollur hjá öðrum sjúklingi, og lágþrýstingur hjá öðrum sjúklingi 30 mínútum eftir að 5-ALA var gefið). Allir sjúklingarnir fengu lyfið í skammtinum 20 mg/kg líkamsþyngdar og gengust undir brotnám á æxlinu með leiðsögn flúrljómunar. Eftirfylgni varði í 28 daga.

Í III. stigs óblindaðri samanburðarrannsókn (MC-ALS.3/GLI) fékk 201 sjúklingur með illkynja tróðæxli 5-ALA HCl í skammtinum 20 mg/kg líkamsþyngdar og 176 þessara sjúklinga gengust undir brotnám æxlisins með leiðsögn flúrljómunar og geislameðferð í kjölfarið. 173 sjúklingar gengust undir hefðbundið brotnám, án þess að lyfið væri gefið, og geislameðferð í kjölfarið. Eftirfylgni varði að minnsta kosti í 180 daga eftir lyfjagjöf. Tilkynnt var um aukaverkanir sem tengdust lyfinu að minnsta kosti hugsanlega hjá 2/201 (1,0%) sjúklinga: væg uppköst 48 klst. eftir skurðaðgerð og vægt ljósnæmi 48 klst. eftir skurðaðgerðina sem fór fram í prófuninni. Annar sjúklingur fékk af vangá of stóran skammt af lyfinu (3.000 mg í stað 1.580 mg). Skert öndunarstarfsemi, sem tilkynnt var um hjá þeim sjúklingi, var meðhöndluð með aðlögun í öndunarvél (ventilation) og gekk fullkomlega tilbaka. Meira áberandi en skammvinn aukning á lifrarensímum, án klínískra einkenna, kom fram hjá þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með 5-ALA. Gildin náðu hámarki 7 til 14 dögum eftir lyfjagjöf. Vart varð við aukin mæligildi amýlasa, heildargallrauða og hvítkorna en lækkuð mæligildi blóðflagna og rauðkorna, en hins vegar var mismunurinn milli meðferðarhópa ekki tölfræðilega marktækur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtn

Í klínískri prófun fékk 63 ára sjúklingur með þekkta hjarta- og æðasjúkdóm af vangá of stóran skammt af 5-ALA HCl (3.000 mg í staðinn fyrir 1.580 mg). Meðan á aðgerð stóð varð skerðing á öndunarstarfsemi sjúklingsins, sem meðhöndluð var með því að aðlaga loftun (ventilation). Eftir aðgerðina kom einnig fram hörundsroði í andliti hjá sjúklingnum. Tilgreint var að meira ljós hafi skinið á sjúklinginn en heimilt var í rannsókninni. Hin skerta öndunarstarfsemi og hörundsroðinn gengu fullkomlega tilbaka.

Í tilvikum um ofskömmtn ber að beita stuðningsaðgerðum eftir því sem nauðsyn krefur, m.a. fullnægjandi vörn gegn sterkum ljósgjöfum (t.d. beinu sólarljósi).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi efni, lyf til næmingar í ljóshrifa-/geislameðferð, ATC-flokkur: L01XD04

Verkunarháttur

5-ALA er náttúrulegur lífefnafræðilegur forveri hems sem er umbrotið í röð af efnahvörfum sem hvötuð eru af ensímum í flúrljómuð porfýrín, einkum PPIX. Efnasmíði 5-ALA temprast af magni af óbundnu hemi inni í frumunum með neikvæðu afturvirkni. Umframlyfjagjöf með útrænu 5-ALA kemur í veg fyrir neikvætt afturvirkni og PPIX safnast upp í markvef. Í sýnilegu ljósi má nota flúrljómun PPIX (ljóshrif) í vissum markvefjum til ljóshrifsgreiningar.

Lyfhrif

Þegar 5-ALA berst almennt um líkamann veldur það ýktum porfýrínumbrotum í frumunum og uppsöfnun á PPIX í ýmsum þekju- og krabbameinsvefjum. Einnig hefur verið sýnt fram á að illkynja tróðæxlisvefur (III. og IV. stigs skv. WHO-skala, t.d. glioblastoma, gliosarcoma eða anaplastic astrocytoma) bregðist við gjöf 5-ALA með efnasmíði og uppsöfnun porfýrína. Þétni PPIX er marktækt minni í hvítfyllunni en í heilaberki og æxlisvef. Vefurinn umhverfis æxlið og eðlilegur heilavefur getur einnig orðið fyrir þessum áhrifum. PPIX-myndun fyrir tilstilli 5-ALA er þó marktækt meiri í illkynja vef en í eðlilegum heilavef.

Hins vegar varð ekki vart neinnar flúrljómunar í æxlum á lágu stigi (I. og II. stigs skv. WHO-skala, t.d. oligodendroglioma) eftir notkun á virka efninu. Mænukímfrumuæxli eða meinvörp í heila gáfu hvikular niðurstöður eða enga flúrljómun.

Uppsöfnun PPIX í illkynja tróðæxlum af III. og IV. stigi skv. WHO-skala gæti skýrst af meiri upptöku 5-ALA í æxlisvef eða breyttu tjáningar- eða virknismynstri ensíma (t.d. ferróchelataasa) sem eiga þátt í tillífun blóðrauða í æxlisfrumum. Skýringar á meiri upptöku 5-ALA eru m.a. truflun á blóð-heila þröskuldinum, aukin æðanýmyndun og yfirtjáning á himnuflutningsefnum í tróðæxlisvef.

Eftir örvun með bláu ljósi ($\lambda=400-410$ nm) er PPIX afar flúrljómað (að hámarki $\lambda=635$ nm) og verður sýnilegt eftir viðeigandi stillingar á hefðbundinni smásjá sem notuð er við taugaskurðlækningar.

Útgeislun flúrljómunarinnar má flokka sem sterka (gegnheila) rauða flúrljómun (sem samsvarar þróttmiklum, gegnheilum æxlisvef) og veika bleika flúrljómun (sem samsvarar ífarandi æxlisfrumum), en heilbrigður heilavefur þar sem ekki er um að ræða hækkuð PPIX-gildi endurkastar bláfjólubláu ljósi og virðist blár.

Verkun og öryggi

Í I./II. stigs rannsókn með þátttöku 21 sjúklings komu fram skammta-verkunartengsl milli skammtastærða og umfangs og gæða flúrljómunar í æxliskjarnanum: stærri skammtar af 5-ALA juku bæði gæði og umfang flúrljómunar æxliskjarnans samanborið við afmörkun æxliskjarnans undir hefðbundinni hvítu lýsingu á einhalla, ófallandi máta (in a monotone, non-falling fashion). Skorið var úr um að stærsti skammturinn (20 mg/kg líkamsþyngdar) verkaði best.

Jákvætt forspárgildi flúrljómunar á vefjum reyndist vera 84,8% (90% CI: 70,7%-93,8%). Þetta gildi var skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem greindust með æxlisfrumur í öllum vefsýnum sem tekin voru frá svæðum með veikri og sterkri flúrljómun. Jákvætt forspárgildi sterkrar flúrljómunar var hærri (100,0%; 90% CI: 91,1%-100,0%) en veikrar flúrljómunar (83,3%; 90% CI: 68,1%-93,2%).

Niðurstöðurnar voru byggðar á II. stigs rannsókn með 33 sjúklingum sem fengu 5-ALA HCl í skammti sem nam 20 mg/kg líkamsþyngdar.

Flúrljómunin sem af hlaust var notuð sem leiðarmerki til þess að aðgreina illkynja tróðæxlisvef meðan á skurðaðgerð stóð með það fyrir augum að betur tækist að nema æxlin brott.

Í III. stigs rannsókn með þátttöku 349 sjúklinga með grun um illkynja tróðæxli, sem talið var að unnt væri að nema algerlega brott eftir upphleðslu skuggaefnis, var þátttakendum slembiraðað til að gangast undir brott nám með leiðsögn flúrljómunar eftir gjöf á 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl eða hefðbundið brott nám undir hvítu ljósi. Æxli sem hlaðið höfðu upp skuggaefni voru skorin brott hjá 64% sjúklinga í tilraunahópnum samanborið við 38% í samanburðarhópnum ($p < 0,0001$).

Í heimsókn sex mánuðum eftir brott nám æxlisins voru 20,5% af sjúklingunum sem meðhöndlaðir voru með 5-ALA og 11% af sjúklingunum sem gengust undir hefðbundna skurðaðgerð á lífi án versunar á sjúkdómnum. Mismunurinn var tölfræðilega marktækur á grundvelli kíkvaðratprófs ($p = 0,015$).

Ekki varð vart marktækrar aukningar á heildarlífum í þessari prófun en hins vegar var hún ekki til þess fallin að finna slíkan mun.

5.2 Lyfjahvörf

Almennir eiginleikar

Lyfið hefur reynst leysast vel upp í vatnslausnum. Eftir inntöku er 5-ALA sjálft ekki flúrljómað. Það er hins vegar tekið upp í æxlisvef (sjá kafla 5.1) og umbrotnar inni í frumunum í flúrljómuð porfýrín, einkum PPIX.

Frásög

5-ALA í formi mixtúru frásogast hratt og fullkomlega og plasmagildi 5-ALA ná hámarki 0,5-2 klst. eftir inntöku 20 mg/kg líkamsþyngdar. Grunnigildi hafa aftur náðst í plasma 24 klst. eftir að tekinn er inn skammtur sem nemur 20 mg/kg líkamsþyngdar. Áhrif fæðu hafa ekki verið rannsökuð þar sem lyfið er venjulega gefið á fastandi maga þegar til stendur að svæfa sjúklinginn.

Dreifing og umbrot

5-ALA er helst tekið upp í lifur, nýru, innanþekjuvefi og húð jafnhliða illkynja tróðæxlum (III. og IV: stigs skv. WHO-skala) og umbrotnar í flúrljómað PPIX. Fjórum klst. eftir inntöku 20 mg/kg líkamsþyngdar af 5-ALA HCl nær PPIX hámarksgildi sínu í plasma. Plasmagildi PPIX lækka hratt á næstu 20 klst. og greinast ekki lengur 48 klst. eftir lyfjagjöf. Þegar notaður er ráðlagður skammtur af mixtúrunni, sem nemur 20 mg/kg líkamsþyngdar, er hlutfall milli flúrljómunar æxlisvefs og eðlilegs heilavefs venjulega hátt og þessi skýri greinarmunur gerir auganu kleift að nema æxlisvefinn undir bláfjólubláu ljósi í minnst 9 klst.

Fyrir utan æxlisvef var tilkynnt um dauða flúrljómun á æðuflækjunni. 5-ALA er einnig tekið upp og umbrotið í PPIX í öðrum vefjum, t.d. lifur, nýrum eða húð (sjá kafla 4.4). Ekki er vitað um próteinbindingu 5-ALA í plasma.

Brotthvarf

Brotthvarf 5-ALA gengur hratt fyrir sig og lokahelmingunartími nemur 1-3 klst. Um það bil 30% af mixtúruskammti sem nemur 20 mg/kg líkamsþyngdar skiljast út óbreytt í þvagi innan 12 klst.

Línulegt/ólinulegt samband

Skammtaháð hlutfall hefur reynst vera milli AUC_{0-inf} 5-ALA-gilda og mismunandi mixtúruskammta af lyfinu.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf 5-ALA hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrna eða lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi voru framkvæmdar undir ljósvernd á músum, rottum og hundum. Gjöf 5-ALA hefur ekki áhrif á starfsemi meltingarfæra og miðtaugakerfis. Ekki er unnt að útiloka örlitla aukningu á saltmigu.

Stök gjöf stórra skammta af 5-ALA hjá músum eða rottum hefur í för með sér ýmiss konar ósértækt óþol án þess að fram komi frábrigði sem augað nemur eða merki um síðbúnar eiturverkanir. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum hafa leitt í ljós skammtaháðar aukaverkanir sem varða breytingar á vefjauppbyggingu gallrásarinnar (sem ekki gengur til baka þegar dýrunum voru gefnir 14 dagar til að jafna sig), tímabundna aukningu á transamínösum, LDH, heildargallrauða, heildarkólesteróli, kreatíníni og þvagefni og uppköst (einungis hjá hundum). Merki um almennar eiturverkanir (á breytur í hjarta- og æðakerfinu og öndunarferunum) komu fram við notkun á stærri skömmtum hjá svæfðum hundum: við notkun á 45 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð kom fram örlitil lækkun á blóðþrýstingi og slagbilsþrýstingi í vinstri slegli. Fimm mínútum eftir lyfjagjöf höfðu grunngildi náðst á nýjan leik. Áhrifin sem vart varð á hjarta- og æðakerfið eru talin tengjast því að lyfið var gefið í bláæð.

Ljóseitrun sem fram kom eftir meðferð með 5-ALA *in vitro* og *in vivo* er augljóslega nátengd skammta- og tímaháðri örvun á PPIX-myndun í geisluðum frumum eða vefjum. Sem fylgikvilla hefur orðið vart við eyðileggingu á fitukirtlum, staðbundið drep í húðþekju með bráðri en skammvinnri bólgu og útbreiddum viðbragðsbreytingum í hyrnisfrumum og jafnframt skammvinnan bjúg og bólgu í leðurhúð. Húð sem ljós hafði fengið að skína á jafnaði sig fullkomlega að undanskilinni viðvarandi fækkun á hársekkjum. Í samræmi við það er mælt með að beita almennum ráðstöfununum til þess að vernda augu og húð fyrir ljósi í að minnsta kosti 24 klst. eftir að lyfið er gefið.

Þó að meginrannsóknir hafi ekki verið gerðar á hegðun 5-ALA að því er varðar æxlun og þroska er unnt að álykta að porfýrínmyndun fyrir tilstilli 5-ALA geti leitt til eiturverkana á fósturvísu hjá músum, rottum og kjúklingum en þó einungis með því skilyrði að dýrin séu samhliða böðuð ljósi. Með þetta í huga skal ekki gefa konum á meðgöngu þetta lyf. Meðferð á rottum með óhóflega stórum stökum skammti af 5-ALA skerti á afturkvæman hátt frjósemi karldýra í tvær vikur eftir skammtagjöf.

Meirihlutinn af rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni sem framkvæmdar hafa verið í myrkri benda ekki til þess að 5-ALA geti haft í för með sér eiturverkanir á erfðaeefni. Efnið gæti hugsanlega framkallað ljóseiturverkanir á erfðaeefni eftir geislun eða lýsingu í kjölfar lyfjagjafar, sem augljóslega tengjast örvun á porfýrínmyndun.

Langtímarannsóknir *in vivo* á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Með hliðsjón af ábendingunni mætti þó ætla að stakur mixtúruskammtur af 5-ALA hafi vart í för með sér hættu á alvarlegum krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað glas

4 ár.

Blönduð lausn

Blönduð lausnin er eðlis- og efnafræðilega stöðug í 24 klst. við 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið glasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust glas úr gleri af tegund I, með bútýlgúmmítappa inniheldur 1,5 g stofn til blöndunar í 50 ml af drykkjarvatni.

Pakkningastærðir: 1, 2 og 10 glös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Mixtúran er útbúin með því að leysa magnið af duftinu í einu glasi upp í 50 ml af drykkjarvatni. Eitt glas af Gliolan 30 mg/ml mixtúrudufti, lausn sem blandað er í 50 ml af drykkjarvatni samsvarar heildarskammti sem er 1.500 mg af 5-aminólevúlínsýru-hýdróklóríði (5-ALA HCl). Blönduð lausnin er tær og litlaus til örlítið gulleitur vökvi.

Gliolan er eingöngu einnota og farga skal öllum lyfjaleifum eftir fyrstu notkun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/413/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 07 september 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30 ágúst 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

15/07/2024

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.