I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gliolan 30 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pudele satur 1,17 g 5-aminolevulīnskābes (5-ALA), kas atbilst 1,5 g 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (*5-aminolevulinic acid hydrochloride*) (5-ALA HCl).

Viens ml sagatavota šķīduma satur 23,4 mg 5-ALA, kas atbilst 30 mg 5-ALA HCl.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.
Pulveris ir baltā vai pelēkbaltā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gliolan ir paredzēts pieaugušajiem ļaundabīgo audu vizualizācijai ļaundabīgas gliomas (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas) operācijas laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst lietot tikai pieredzējuši neiroķirurgi, kuri labi pārzina ļaundabīgo gliomu operāciju gaitu un kuriem ir izsmeļošas zināšanas par galvas smadzeņu funkcionālo anatomiju, un kuri ir pabeiguši apmācības kursu fluorescences vadītas ķirurģijas metodēs.

<u>Devas</u>
Ieteicamā deva ir 20 mg 5-ALA HCl uz vienu ķermeņa masas kilogramu.
Kopējo pudeļu skaitu, kas nepieciešams, lai iegūtu paredzēto devu katram pacientam individuāli, var noteikt saskaņā ar zemāk norādīto vienādojumu (noapaļojot līdz tuvākajai veselai pudelei):

$$\textit{Pudeļu skaits} = \frac{\textit{Pacienta ķermeņa masa (kg)}}{\textit{75 kg/pudele}}$$

Lietošanas tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu paredzēto devu katram pacientam individuāli, var aprēķināt saskaņā ar zemāk norādīto vienādojumu:

$$\textit{Lietošanas tilpums (ml)} = \frac{\textit{Pacienta ķermeņa masa (kg) x 20 mg/kg}}{\textit{30 mg/ml}}$$

Nieru vai aknu funkcijas traucējumi
Pētījumi ar pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu vai nieru funkcijas traucējumiem nav veikti. Tādēļ šīs zāles šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Gados vecāki cilvēki
Nav īpašu lietošanas norādījumu gados vecākiem pacientiem ar normālu orgānu funkciju.

Pediatriskā populācija
Gliolan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids
Šķīdums jālieto iekšķīgi trīs stundas (laika diapazons 2–4 stundas) pirms anestēzijas.
5-ALA lietošana apstākļos, kas atšķiras no apstākļiem klīnisko pētījumu laikā, ir saistīta ar nezināmu risku.

Ja operācija tiek atlikta par vairāk nekā 12 stundām, tā jāieplāno uz nākamo dienu vai vēlāku laiku.
2-4 stundas pirms anestēzijas var lietot vēl vienu šo zāļu devu.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām
Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai porfirīniem.
- Akūta vai hroniska porfīrija.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Galvas smadzeņu audu fluorescence, ko izraisa 5-ALA, nesniedz informāciju par audu neiroloģisko pamatfunkciju. Tādēļ fluorescējošo audu rezekcija rūpīgi jāapsver, ņemot vērā fluorescējošo audu neiroloģisko funkciju.

Īpaša piesardzība jāievēro, operējot pacientus, kuriem audzējs atrodas svarīgu neiroloģisko funkciju pildošu rajonu tiešā tuvumā un pastāv fokāls deficīts (piem., afāzija, redzes traucējumi un parēze), kas neuzlabojas, lietojot kortikosteroīdus. Konstatēts, ka šiem pacientiem rezekcija fluorescences vadībā rada lielāku kritisku neiroloģisku traucējumu attīstības risku. Neatkarīgi no fluorescences intensitātes jāievēro vismaz 1 cm liels drošs attālums līdz garozas un zemgarozas regulācijas centriem.
Visiem pacientiem, kuriem audzējs atrodas svarīgas neiroloģiskas funkcijas pildoša rajona tuvumā, pirms operācijas vai operācijas laikā ir jāveic pasākumi, lai saglabātu drošus rezekcijas attālumus.

Lietojot 5-ALA ļaundabīgas gliomas vizualizācijai operācijas laikā, iespējami pseidonegatīvi un pseidopozitīvi rezultāti. Nefluorescējoši audi operējamajā zonā neizslēdz audzēja esamību pacientiem ar gliomu. Taču fluorescenci var novērot patoloģisku smadzeņu audu (piemēram, reaktīvi astrocīti, netipiskas šūnas), nekrotisku audu, iekaisuma, infekciju (piemēram, sēnīšu vai bakteriālas infekcijas un abscesi), CNS limfomas vai citu veidu audzēju metastāžu apgabalos.

24 stundas pēc šo zāļu lietošanas jāizvairās no spilgtas gaismas (piem., operācijas galda apgaismojuma, tiešas saules gaismas vai spilgta, fokusēta iekštelpu apgaismojuma) iedarbības uz acīm vai ādu.
Vienlaicīgi nedrīkst lietot citas iespējami fototoksiskas vielas (piem., tetraciklīnus, sulfonamīdus, fluorhinolonus, asinszāles ekstraktus) (skatīt arī 5.3. apakšpunktu).

24 stundas pēc lietošanas nedrīkst lietot citas iespējami hepatotoksiskas zāles.

Pacientiem, kuri slimo ar sirds un asinsvadu slimībām, šīs zāles jālieto piesardzīgi, jo literatūrā ziņots par sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazeminināšanās gadījumiem, plaušu artērijas sistoliskā un diastoliskā spiediena pazeminināšanās gadījumiem, kā arī plaušu asinsvadu rezistences samazināšanās gadījumiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz 2 nedēļām pēc Gliolan lietošanas pacienti nedrīkst lietot nekādus fotosensibilizējošus līdzekļus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par 5-ALA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Daži ierobežoti pētījumi ar dzīvniekiem liecina par 5-ALA embriotoksisku aktivitāti, ja zāļu lietošanas laikā dzīvnieki bijuši pakļauti gaismas iedarbībai (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Gliolan grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai 5-ALA vai tā metabolīts protoporfirīns IX (PPIX) izdalās cilvēka pienā. Nav pētīta 5-ALA vai PPIX izdalīšanās dzīvnieku pienā. 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte
Nav datu par 5-ALA ietekmi uz auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama. Spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus ietekmē pati ārstēšana, nevis zāles.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums
Blakusparādības, kas novērotas pēc šo gliomu rezekcijai fluorescences vadībā paredzēto zāļu lietošanas ir iedalītas šādās divās kategorijās:

- tūlītējas reakcijas, kas rodas pēc zāļu iekšķīgas lietošanas un pirms anestēzijas (= aktīvai vielai raksturīgas blakusparādības);
- kombinēta 5-ALA, anestēzijas un audzēja rezekcijas rezultātā radusies iedarbība (= procedūrai raksturīgas blakusparādības).

Būtiskākās blakusparādības ir anēmija, trombocitopēnija, leikocitoze, neiroloģiski traucējumi un trombembolija. Bieži konstatētas blakusparādības ir vemšana, slikta dūša un paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts alanīnaminotransferāzes, aspartātaminotransferāzes, gamma glutamiltransferāzes līmenis un amilāzes līmenis asinīs.

Blakusparādību apkopojums tabulā
Ļoti bieži (≥1/10).
Bieži (≥1/100 līdz <1/10).
Retāk (≥1/1000 līdz <1/100).
Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000).
Ļoti reti (<1/10 000).
Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vielai raksturīgas blakusparādības

Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: hipotensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Retāk: slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk: fotosensitivitātes reakcija, fotodermatoze

Ar procedūru saistītās blakusparādības
Ar procedūru saistīto neiroloģisko blakusparādību izteiktība un biežums atkarīgs no galvas smadzeņu audzēja lokalizācijas un smadzeņu regulācijas centru tuvumā esošo audzēja audu rezekcijas pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži:	anēmija, trombocitopēnija, leikocitoze
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži:	neiroloģiski traucējumi (piem., hemiparēze, afāzija, krampji, hemianopsija)
	Retāk:	smadzeņu tūska
	Ļoti reti:	hipestēzija
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk:	hipotensija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži:	trombembolija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži:	vemšana, slikta dūša
	Ļoti reti:	caureja
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži:	paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs, paaugstināta alanīnaminotransferāzes koncentrācija, paaugstināta aspartātaminotransferāzes koncentrācija, paaugstināta gamma glutamiltransferāzes koncentrācija, paaugstināta amilāzes koncentrācija asinīs

Atsevišķu blakusparādību apraksts
Vienas grupas pētījumā, kurā piedalījās 21 vesels vīriešu kārtas brīvprātīgais, 24 stundu laikā pēc iekšķīgas 5-ALA HCl lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas, pakļaujot ādu tiešai UVA starojuma iedarbībai, bija iespējams izprovocēt ādas eritēmas veidošanos. 1 no 21 brīvprātīgā ziņots par vieglu sliktu dūšu, kas bija saistīta ar zāļu lietošanu.

Citā viena centra pētījumā 21 pacients ar ļaundabīgu gliomu saņēma 5-ALA HCl devā 0,2, 2 vai 20 mg/kg ķermeņa masas, kam sekoja audzēja rezekcija fluorescences vadībā. Vienīgā blakusparādība, par kuru ziņots šī pētījuma laikā, bija viens viegla saules apdeguma gadījums, kas radās pacientam, kurš ārstēšanā saņēma lielāko zāļu devu.

Vienas grupas pētījumā, kurā tika iekļauti 36 pacienti ar ļaundabīgu gliomu, 4 pacientiem tika ziņots par ar zālēm saistītām nevēlamām blakusparādībām (vienam pacientam viegla caureja, vienam pacientam vidēji izteikta hipestēzija, vienam pacientam vidēji izteikti drebuļi un vienam pacientam arteriāla hipotensija 30 minūtes pēc 5-ALA lietošanas). Visi pacienti saņēma zāles devā 20 mg/kg ķermeņa masas un visiem tika veikta rezekcija fluorescences vadībā. Novērošanas laiks bija 28 dienas.

Salīdzinošā, atklātā III fāzes pētījumā (MC-ALS.3/GLI) 201 pacientam ar ļaundabīgām gliomām tika lietots 5-ALA HCl devā 20 mg/kg ķermeņa masas, un 176 no šiem pacientiem tika veikta audzēja rezekcija fluorescences vadībā un sekojoša staru terapija. 173 pacientiem tika veikta standarta rezekcija bez zāļu ievadīšanas un sekojoša staru terapija. Novērošanas periods pēc zāļu lietošanas bija vismaz 180 dienas. 2/201 (1,0 %) pacienta tika ziņots par vismaz iespējami ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām: vieglu vemšanu 48 stundas pēc operācijas un vieglu fotosensitivitāti 48 stundas pēc operācijas. Otram pacientam zāles nejauši tika pārdozētas (1580 mg vietā tika lietoti 3000 mg). Elpošanas mazspēja, par ko ziņoja šim pacientam, tika novērsta, piemērojot ventilēšanu, un pilnībā izzuda. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma 5-ALA HCl, novēroja izteiktāku pārejošu aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanos bez klīniskiem simptomiem. Maksimālas koncentrācijas vērtības novēroja laikā no 7 līdz 14 dienai pēc zāļu lietošanas. Tika novērota amilāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas un leikocītu skaita palielināšanās, bet trombocītu un eritrocītu skaita samazināšanās, tomēr atšķirības starp ārstēšanas grupām nebija statistiski nozīmīgas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot tālāk norādīto kontaktinformāciju.

Zāļu valsts aģentūra
Jersikas iela 15
Rīga, LV 1003
Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Veicot klīnisko pētījumu, 63 gadus vecam pacientam ar diagnosticētu sirds un asinsvadu slimību 5-ALA HCl netīšām tika pārdozēts (1580 mg vietā tika lietoti 3000 mg). Operācijas laikā viņam attīstījās elpošanas mazspēja, kas tika novērsta, piemērojot ventilēšanu. Pēc operācijas pacientam novēroja arī sejas eritēmu. Tika konstatēts, ka pētījuma laikā pacients tika pakļauts lielākai gaismas iedarbībai par atļauto. Elpošanas mazspēja un eritēma pilnībā izzuda.

Pārdozēšanas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic atbalstoši pasākumi, ietverot pietiekamu aizsardzību pret spēcīgas gaismas avotiem (piem., tiešu saules gaismu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, sensibilizatori, ko izmanto fotodinamiskajā terapijā, ATĶ kods: L01XD04

Darbības mehānisms
5-ALA ir dabisks bioķīmisks hēma priekštecis, kas vairākās enzīmu reakcijās tiek metabolizēts līdz fluorescējošiem porfirīniem, īpaši, PPIX. 5-ALA sintēzi regulē intracelulārā brīvā hēma daudzums ar negatīvās atgriezeniskās saites mehānismu. Pārlieka 5-ALA eksogēna lietošana novērš negatīvo atgriezenisko saiti, un mērķaudos notiek PPIX uzkrāšanās. Redzamas gaismas klātbūtnē PPIX fluorescenci (fotodinamiskais efekts) noteiktos mērķaudos var izmantot fotodinamiskai diagnostikai.

Farmakodinamiskā iedarbība
Sistēmiskas 5-ALA lietošanas rezultātā tiek pārslogots porfirīna metabolisms šūnā, un dažādos epitēlija un audzēja audos uzkrājas PPIX. Konstatēts, ka ļaundabīgas gliomas audi (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas, piem., glioblastoma, gliosarkoma vai anaplastiskā astrocitoma) pēc 5-ALA lietošanas sintezē un uzkrāj porfirīnus. Baltajā vielā PPIX koncentrācija ir būtiski mazāka nekā garozā un audzējā. Var tikt skarti arī audi, kas ietver audzēju, un normālie galvas smadzeņu audi. Tomēr PPIX veidošanās, ko ierosina 5-ALA, daudz izteiktāka ir ļaundabīgos audos nekā normālos galvas smadzeņu audos.

Turpretī zemu diferencētos audzējos (I un II stadija pēc PVO klasifikācijas, piem., oligodendroglioma) pēc aktīvās vielas lietošanas fluorescenci nenovēro. Meduloblastomu vai galvas smadzeņu metastāžu gadījumā novēro neatbilstošus rezultātus vai arī fluorescences nav vispār.

PPIX uzkrāšanās fenomenu III un IV stadijas ļaundabīgās gliomās pēc PVO klasifikācijas var izskaidrot ar lielāku 5-ALA uzņemšanu audzēja audos vai izmainītu to enzīmu (piem., ferrohelatāzes) darbību vai aktivitāti, kas iesaistīti hemoglobīna biosintēzē audzēja šūnās. Lielāku 5-ALA uzņemšanu var izskaidrot ar bojātu hematoencefalisko barjeru, pastiprinātu jaunu asinsvadu veidošanos un pārmērīgu membrānas transportieru ekspresiju gliomas audos.

Apstarojot ar zilo gaismu (λ=400-410 nm), PPIX izteikti fluorescē (maksimumu novēro pie λ=635 nm), un šo fluorescenci iespējams saskatīt, attiecīgi pielāgojot standarta neiroķirurģijas mikroskopu.

Fluorescences starojumu var iedalīt spēcīgā (blīvā) sarkanā fluorescencē (atbilst vitāliem, norobežotiem audzēja audiem) un vājā sārtā fluorescencē (atbilst infiltrējošām audzēja šūnām), bet normālie galvas smadzeņu audi, kuros nav palielinātas PPIX koncentrācijas, atstaro violeti–zilo gaismu un izskatās zili.

Klīniskā efektivitāte un drošums
I/II fāzes pētījumā, kurā tika iekļauts 21 pacients, tika noteikta devas–efektivitātes attiecība starp devas lielumu un fluorescences intensitāti un kvalitāti audzēja serdē. Lielākas 5-ALA devas uzlaboja fluorescences kvalitāti un palielināja audzēja serdes fluorescences intensitāti salīdzinājumā ar audzēja serdes demarkāciju standarta baltā, monotonā, nekrītošā apgaismojumā. Tika noteikts, ka visefektīvākā ir vislielākā deva (20 mg/kg ķermeņa masas).

Tika konstatēta audu fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība – 84,8 % (90 % TI: 70,7 %–93,8 %). Šī vērtība tika definēta kā pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija pozitīva audzēja šūnu atrade visās biopsijās, kas ņemtas no vājas un spēcīgas fluorescences rajoniem. Spēcīgas fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība bija augstāka (100,0 %; 90 % TI: 91,1 %–100,0 %) nekā vājas fluorescences pozitīvā prognostiskā vērtība (83,3 %; 90 % TI: 68,1 %–93,2 %). Rezultāti pamatojās uz II fāzes pētījuma datiem, kurā tika iekļauti 33 pacienti, kas saņēma 5-ALA HCl devā 20 mg/kg ķermeņa masas.

Iegūtā fluorescence tika izmantota kā ļaundabīgas gliomas audu marķieris operācijas laikā ar mērķi uzlabot šo audzēju ķirurģisku rezekciju.

III fāzes pētījumā 349 pacienti ar aizdomām par ļaundabīgu gliomu, kuru iespējams pilnībā rezecēt, izmantojot kontrastvielas pastiprinājumu, tika randomizēti vai nu grupā, kurā pēc 5-ALA HCl lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas tika veikta rezekcija fluorescences vadībā, vai grupā, kurā tika veikta standarta rezekcija baltā gaismā. Ar kontrastvielu iezīmētu audzēju rezecēja 64 % pacientu eksperimentālajā grupā, salīdzinot ar 38 % kontroles grupā (p<0,0001).
Vizītē, kas notika sešus mēnešus pēc audzēja rezekcijas, 20,5 % pacientu, kuri ārstēšanā bija saņēmuši 5-ALA un 11 % pacientu, kuriem tika veikta standarta operācija, bija dzīvi un viņiem nenovēroja audzēja progresēšanu. Atšķirība, pārbaudot ar χ^2 testu, bija statistiski ticama (p=0,015).
Šajā pētījumā netika novērots būtisks kopējās dzīvildzes pagarinājums; taču pētījuma mērķis nebija šādas atšķirības atklāšana.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārīgs raksturojums
Šīs zāles labi šķīst ūdens šķīdumos. Pats 5-ALA nav fluorescējošs pēc iekšķīgas lietošanas, bet to uzkrāj audzēja audi (sk. 5.1 apakšpunktu) un tas šūnās metabolizējas par fluorescējošiem porfirīniem, galvenokārt PPIX.

Uzsūkšanās
5-ALA HCl iekšķīgi lietojamais šķīdums tiek ātri un pilnīgi absorbēts; maksimālā 5-ALA koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5-2 stundas pēc iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas. 24 stundas pēc iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas koncentrācija plazmā samazinās līdz sākotnējam līmenim. Uztura ietekme nav pētīta, jo šīs zāles pārsvarā tiek lietotas tukšā dūšā pirms anestēzijas uzsākšanas.

Izkliede un biotransformācija
5-ALA galvenokārt uzkrājas aknās, nierēs, endotēlijā un ādā, kā arī ļaundabīgās gliomās (III un IV stadija pēc PVO klasifikācijas) un tur metabolizējas par fluorescējošo PPIX. Četras stundas pēc 5-ALA HCl iekšķīgas lietošanas devā 20 mg/kg ķermeņa masas tiek sasniegta maksimālā PPIX koncentrācija plazmā. Turpmāko 20 stundu laikā PPIX koncentrācija plazmā strauji samazinās un

48 stundas pēc zāļu lietošanas to nav iespējams noteikt. Lietojot ieteiktajā iekšķīgi lietojamā devā – 20 mg/kg ķermeņa masas, atšķirība starp audzēja audu fluorescenci un normālo galvas smadzeņu audu fluorescenci parasti ir izteikta, un vismaz 9 stundas audzēja audus iespējams vizuāli atšķirt violeti-zilā gaismā.

Ziņots ne tikai par audzēja audu fluorescenci, bet arī par asinsvadu pinuma (*plexus chorioideus*) fluorescenci. 5-ALA uzkrāj un metabolizē par PPIX arī citi audi, piem., aknas, nieres un āda (sk. 4.4. apakšpunktu). Nav zināma 5-ALA saistīšanās spēja ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija
5-ALA tiek ātri eliminēts – tā terminālais pusperiods ir 1-3 stundas. Aptuveni 30 % no iekšķīgi lietotās devas 20 mg/kg ķermeņa masas 12 stundu laikā tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte
Dažādas iekšķīgi lietotas 5-ALA devas ir proporcionālas šo zāļu $AUC_{0\text{-inf.}}$ vērtībām.

Pacienti ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem
Nav pētīta 5-ALA farmakokinētika pacientiem ar nieru vai aknu funkcijas traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm, žurkām un suņiem ir veikti standarta drošības farmakoloģiskie eksperimenti, izsargājoties no gaismas iedarbības. 5-ALA lietošana neietekmē kuņģa-zarnu trakta un centrālās nervu sistēmas funkcijas. Nevar izslēgt nelielu salurēzes pieaugumu.

Vienreizēju lielu 5-ALA devu lietošana pelēm un žurkām izraisa nespecifisku nepanesamību bez makroskopiskām patoloģijām vai vēlīnas toksicitātes pazīmēm. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas veikti žurkām un suņiem, konstatētas no devas atkarīgas blakusparādības, kas ietekmē histoloģiskas izmaiņas žults vadā (neatgriezeniskas 14 dienu ilga novērošanas perioda laikā), pārejošs transamināžu, LDH, kopējā bilirubīna, kopējā holesterīna, kreatinīna, urīnvielas koncentrācijas pieaugums un vemšana (tikai suņiem). Lietojot lielākas devas narkozē esošam sunim, radās sistēmiskas toksicitātes pazīmes (sirds-asinsvadu un elpošanas sistēmas): pie intravenozas devas 45 mg/kg ķermeņa masas tika atzīmēta neliela perifērā arteriālā asinsspiediena samazināšanās un kreisā kambara sistoliskā spiediena samazināšanās. Piecas minūtes pēc zāļu lietošanas vērtības atgriezās sākuma stāvoklī. Tiek uzskatīts, ka novērotā kardiovaskulārā iedarbība ir saistīta ar intravenozo ievadīšanas ceļu.

Fototoksicitāte, ko *in vitro* un *in vivo* novēro pēc ārstēšanas ar 5-ALA, acīmredzot ir cieši saistīta ar no devas un laika atkarīgās PPIX sintēzes indukciju apstarotajās šūnās vai audos. Novērota tauku šūnu destrukcija, perēkļveida epidermas nekroze ar pārejošu akūtu iekaisumu un difūzas reaktīvas izmaiņas keratinocītos, kā arī pārejoša sekundāra tūska un dermas iekaisums. Izmaiņas ādā, kas tika pakļauta gaismas iedarbībai, pilnībā izzuda, izņemot pastāvīgu matu folikulu skaita samazināšanos. Tādēļ vismaz 24 stundas pēc šo zāļu lietošanas ieteicams ievērot vispārīgus aizsardzības pasākumus, lai aizsargātu acis un ādu no gaismas.

Lai gan nav veikti centrāli pētījumi par reproduktivitāti un 5-ALA ietekmi uz attīstību, var secināt, ka 5-ALA ierosinātā porfirīnu sintēze var izraisīt embriotoksisku iedarbību pelēm, žurkām un cāļiem tikai vienlaicīgas tiešas gaismas iedarbības apstākļos. Tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecēm. Lielu, vienreizēju 5-ALA devu lietošana žurkām atgriezeniski mazināja tēviņu auglību divas nedēļas pēc zāļu lietošanas.

Lielākā daļa genotoksicitātes pētījumu, kas veikti tumsā, neliecināja par 5-ALA genotoksisko potenciālu. Aktīvā viela potenciāli ierosina fotogenotoksicitāti pēc sekojošas apstarošanas vai gaismas iedarbības, kas acīmredzami ir saistīta ar porfirīnu sintēzes ierosināšanu.
Nav veikti ilgtermiņa *in vivo* kancerogenitātes pētījumi. Tomēr, ņemot vērā terapeitisko indikāciju, vienreizēja, iekšķīga 5-ALA lietošana varētu nebūt saistīta ar nopietnu potenciālu kancerogēnu risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele
4 gadi.

Sagatavots šķīdums
Sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 24 stundas 25 ºC temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pudeli ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina I tipa stikla pudele ar butila gumijas aizbāzni, kurā ir 1,5 g pulvera izšķīdināšanai 50 ml dzeramā ūdens.
Iepakojuma lielumi: 1, 2 un 10 pudeles.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Iekšķīgi lietojamais šķīdums tiek pagatavots, izšķīdinot vienas pudeles pulveri 50 ml dzeramā ūdens. Viena pudele Gliolan 30 mg/ml pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, kas izšķīdināts 50 ml dzeramā ūdens, atbilst kopējai 1500 mg 5-aminolevulīnskābes hidrohlorīda (5-ALA HCl) devai. Sagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķidrums.

Gliolan ir paredzētas vienreizējai lietošanai, un saturs, kas paliek pāri pēc pirmās lietošanas, ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/413/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 7. Septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 30. Augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

15/07/2024

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.