I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gliolan 30 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 1,17 g 5-aminolevulino rūgšties (5-ALR), tai atitinka 1,5 g 5-aminolevulino rūgšties hidrochlorido (5-ALR HCl).

Viename ml paruošto tirpalo yra 23,4 mg 5-ALR, tai atitinka 30 mg 5-ALR HCl.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui
Milteliai yra baltos arba beveik baltos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gliolan skirtas suaugusiųjų piktybinio audinio išryškinimui piktybinės gliomos operacijos metu (PSO III ir IV laipsnis).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą gali naudoti tik patyręs neurochirurgas, atliekantis piktybinių gliomų operacijas bei gerai išmanantis funkcinę smegenų anatomiją ir kuris yra užbaigęs chirurgijos, atliekamos vadovaujantis fluorescencija, mokymosi kursą.

<u>Dozavimas</u>
Rekomenduojama 5-ALR HCl dozė yra 20 mg kilogramui kūno svorio.
Kiek iš viso buteliukų reikia konkretaus paciento reikiamai dozei pasiekti, galima nustatyti pagal toliau pateikiamą lygtį (apvalinama iki artimiausio viso buteliuko):

$$\textit{Buteliukų skaičius} = \frac{\textit{Paciento kūno svoris (kg)}}{\textit{75 kg/buteliukas}}$$

Kokį tūrį reikia vartoti konkretaus paciento reikiamai dozei pasiekti, galima apskaičiuoti pagal toliau pateikiamą lygtį:

$$\textit{Vartojamas tūris (ml)} = \frac{\textit{Paciento kūno svoris (kg) x 20 mg/kg}}{\textit{30 mg/ml}}$$

Sutrikusi inkstų arba kepenų funkcija
Nebuvo atlikta tyrimų, kuriuose preparatas būtų skirtas pacientams su kliniškai reikšmingu kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumu. Todėl šis vaistinis preparatas tokiems pacientams turi būti skiriamas atsargiai.

Senyvi žmonės
Nėra ypatingų nurodymų skiriant senyvo amžiaus pacientams su įprasta organų funkcija.

Vaikų populiacija
Gliolan saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas
Tirpalas turi būti išgertas prieš tris valandas (2-4 valandas) prieš pradedant anesteziją. Naudojant 5-ALR kitomis nei buvusios klinikiniuose tyrimuose aplinkybėmis, atsiranda nenumatyta rizika.

Jei operacija yra atidedama ilgiau kaip 12 valandų, operaciją reikia perkelti į kitą dieną ar vėliau. Kitą vaisto dozę galima suvartoti prieš 2–4 valandas iki anestezijos.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą
Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba porfirinams.
- Ūminio ar lėtinio tipo porfirija.
- Nėštumas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

5-ALR sukelta smegenų audinio fluorescencija nesuteikia informacijos apie audinio atliekamą neurologinę funkciją. Todėl fluorescuojančio audinio rezekcija turi būti gerai apsvarstoma, įvertinant neurologinę fluorescuojančio audinio funkciją.

Ypatingai atsargiai reikia elgtis tose situacijose, kai navikas yra labai arti svarbią neurologinę funkciją atliekančių centrų bei jau esančių židininių sutrikimų (pvz., afazija, regėjimo sutrikimai ir parezės), kurie nepagerėja skiriant gydymą kortikosteroidais. Yra nustatyta, kad atliekant rezekciją fluorescencijos pagalba šiems pacientams yra didesnė kritinių neurologinių sutrikimų rizika. Nepriklausomai nuo fluorescencijos laipsnio reikia palikti mažiausiai 1 centimetro saugų atstumą nuo reikšminių žievės centrų ir požievinių struktūrų.
Kai navikas yra labai arti srities, lemiančios svarbią neurologinę funkciją, siekiant palaikyti saugų atstumą, prieš operaciją ir operacijos metu reikia imtis priemonių, kurios padėtų nustatyti šalia naviko esančios srities funkciją.

Vartojant 5-ALA piktybinės gliomos išryškinimui operacijos metu, gali būti gauti klaidingai neigiami ir klaidingai teigiami rezultatai. Operaciniame lauke esant nefluorescuojančiam audiniui, naviko buvimo galimybės glioma sergantiems pacientams negalima atmesti. Kita vertus, fluorescencija gali būti matoma nenormalių smegenų audinių (pvz., reaktyvių astrocitų, atipinių ląstelių), nekrozinių audinių, uždegimo, infekcijų (pvz., grybelinių arba bakterinių infekcijų ir abscesų), CNS limfomos arba kitų tipų navikų metastazių srityse.

24 valandas po šio vaistinio preparato pavartojimo reikia vengti stiprios šviesos šaltinių poveikio akims ir odai (pvz., operacinio lauko apšvietimo, tiesioginė saulės šviesos arba ryškios dirbtinės šviesos).
Reikia vengti kartu vartoti kitas potencialiai fototoksines medžiagas (pvz., tetraciklinus, sulfonamidus, fluorochinolonus, jonažolės ekstraktus) (taip pat žr. 5.3 skyrių).

24 valandas po vartojimo reikia vengti kitų hepatotoksinių vaistinių preparatų.

Širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams šį vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai, kadangi gauti pranešimai iš literatūros apie sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio, plaučių arterijos sistolinio ir diastolinio spaudimo bei plaučių kraujagyslių rezistentiškumo sumažėjimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Pacientams negali būti skiriamas joks fotosensibilizuojantis preparatas 2 savaites po Gliolan vartojimo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Duomenų apie 5-ALR vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Keletas su gyvūnais atliktų tyrimų parodė toksinį poveikį vaisiui, kai 5-ALR vartojama šviesos poveikyje (žr. 5.3 skyrių). Todėl Gliolan nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas
Nežinoma, ar 5-ALR arba jo metabolitas protoporfirinas IX (PPIX) išsiskiria į motinos pieną. 5-ALR arba PPIX išskyrimas su pienu nebuvo tirtas gyvūnams. Po šio vaistinio preparato pavartojimo, žindymą reikia laikinai nutraukti 24 val.

Vaisingumas
Duomenų apie 5-ALR poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs, pats gydymas turės įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Atliekant gliomos rezekciją fluorescencijos pagalba, po šio vaistinio preparato pavartojimo pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos yra padalintos į šias dvi kategorijas:

- Greitos reakcijos, atsirandančios po vaistinio preparato išgėrimo iki anestezijos (= veikliajai medžiagai specifinis nepageidaujamas poveikis)
- Kombinuotas 5-ALR, anestezijos ir naviko rezekcijos poveikis (= procedūrai specifinis nepageidaujamas poveikis).

Sunkiausias nepageidaujamas poveikis: anemija, trombocitopenija, leukocitozė, neurologiniai sutrikimai ir tromboembolija. Kitas dažnai stebėtas nepageidaujamas poveikis: vėmimas, pykinimas ir padidėjęs bilirubino kiekis, alaninaminotransferazės, asparaginaminotransferazės, gama glutamiltransferazės ir amilazės aktyvumas kraujyje

Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje
Labai dažnas (≥1/10)
Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)
Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)
Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)
Labai retas (<1/10 000)
Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Medžiagai specifinis nepageidaujamas poveikis

Širdies sutrikimai	Nedažnas:	hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažnas:	pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas:	jautrumo šviesai reakcijos, fotodermatozė

Su procedūra susijęs nepageidaujamas poveikis
Su procedūra susijusių neurologinių nepageidaujamų poveikių apimtis ir dažnis priklauso nuo smegenų naviko lokalizacijos ir naviko rezekcijos laipsnio greta reikšminių smegenų sričių (žr. 4.4 skyrių).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas: anemija, trombocitopenija, leukocitozė
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas: neurologiniai sutrikimai (pvz., hemiparezė, afazija, traukuliai, hemianopsija) Nedažnas: smegenų edema Labai retas: hipestezija
Širdies sutrikimai	Nedažnas: hipotenzija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas: tromboembolija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas: vėmimas, pykinimas Labai retas: viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas: padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs alanininės aminotransferazės kiekis, padidėjęs asparaginininės aminotransferazės kiekis, padidėjęs gama glutamiltransferazės kiekis, padidėjęs amilazės kiekis kraujyje

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Vienos šakos tyrime, kuriame dalyvavo 21 sveikas savanoris vyras, išgėrus 5-ALR HCl 20 mg/kg kūno svorio dozę, tiesioginių UVA spindulių poveikyje per 24 valandas pasireiškė odos eritema. Nepageidaujama reakcija į vaistą – lengvas pykinimas – buvo stebimas 1 iš 21 savanorio.

Kitame vieno centro tyrime 21 pacientas su piktybine glioma gavo 5-ALR HCl 0,2, 2 arba 20 mg/kg kūno svorio ir po to fluorescencijos pagalba buvo atlikta naviko rezekcija. Vienintelis šiame tyrime nepageidaujamas poveikis buvo vienas lengvo nudegimo nuo saulės atvejis, atsiradęs didelę dozę gavusiam pacientui.

Vienos šakos tyrime, kuriame dalyvavo 36 pacientai sergantys piktybine glioma, nepageidaujamos reakcijos į vaistą pasireiškė 4 pacientams (vienam pacientui – lengvas viduriavimas, kitam pacientui – vidutinio laipsnio hipestezija, dar kitam pacientui – vidutinio laipsnio šaltkrėtis ir dar kitam pacientui – arterinė hipotenzija, atsiradusi 30 minučių po 5-ALR pavartojimo). Visiems pacientams buvo skirta 20 mg/kg kūno svorio šio vaistinio preparato dozė bei po to fluorescencijos pagalba atlikta rezekcija. Stebima buvo 28 dienas.

Palyginamajame, neaklame, III fazės tyrime (MC-ALS.3/GLI) dalyvavo 201 pacientas sergantis piktybine glioma. Jie gavo 5-ALR HCl 20 mg/kg kūno svorio dozę ir iš jų 176 pacientams fluorescencijos pagalba buvo atlikta rezekcija ir po jos skirta radioterapija. 173 pacientams buvo atlikta standartinė rezekcija neskiriant vaistinio preparato ir po to skirta radioterapija. Stebėjimo laikas buvo mažiausiai 180 dienų po preparato pavartojimo. Tikėtina, kad su preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 2 iš 201 paciento (1,0 %): lengvo sunkumo vėmimas praėjus 48 valandoms po operacijos ir lengvo laipsnio jautrumo šviesai reakcija praėjus 48 valandoms po tyrimo operacijos. Vienam pacientui atsitiktinai buvo skirta per didelė vaistinio preparato dozė (3 000 mg vietoje 1 580 mg). Šiam pacientui pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas, kuris buvo suvaldytas pakoregavus ventiliaciją, po kurios jis visiškai pranyko. Labiau išreikštas laikinas kepenų fermentų kiekio padidėjimas be klinikinių simptomų buvo stebimas pacientams, gavusiems 5-ALR. Didžiausios koncentracijos pasireiškė 7-14 dieną po preparato skyrimo. Buvo stebima padidėjusi amilazės, bendro bilirubino koncentracija ir leukocitų skaičius, bei sumažėjęs trombocitų ir eritrocitų skaičius, tačiau skirtumai tarp dviejų grupių nebuvo statistiškai reikšmingi.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi:

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos
Tel.: 8 800 73568
El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt
Pranešimo forma pildymui internetu: https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist
Pranešimo forma skelbiama
https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386

4.9 Perdozavimas

Klinikinio tyrimo metu 63 metų pacientui, kuriam diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga, atsitiktinai skirta per didelė 5-ALR HCl dozė (3 000 mg vietoj 1 580 mg). Operacijos metu jam išsivystė kvėpavimo nepakankamumas, kuris buvo suvaldytas pakoregavus ventiliaciją. Po operacijos pacientui pasireiškė veido eritema. Buvo nustatyta, kad pacientą paveikė ryškesnė šviesa, nei leista klinikiniame tyrime. Kvėpavimo nepakankamumas ir veido eritema visiškai pranyko.

Jei reikalinga, perdozavimo atveju turi būti skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant pakankamą apsaugą nuo ryškios šviesos šaltinių (pvz., tiesioginės saulės šviesos).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai fotodinaminiam gydymui, ATC kodas – L01XD04.

Veikimo mechanizmas
5-ALR veiklioji Gliolan medžiaga, yra natūralus biocheminis hemo pirmtakas, kuris yra metabolizuojamas keliose fermentinėse reakcijose iki fluorescencinių porfirinų, ypatingai PPIX. 5-ALR sintezė yra reguliuojama intraląstelinio laisvo hemo kiekio neigiamu grįžtamuoju mechanizmu. Pavartojus per didelį egzogeninio 5-ALR kiekį, apeinama neigiamo grįžtamojo ryšio kontrolė, ir tiksliniame audinyje kaupiasi PPIX. Esant matomai šviesai, PPIX fluorescencija (fotodinaminis poveikis) tam tikruose tiksliniuose audiniuose gali būti naudojama fotodinaminiam diagnozės nustatymui.

Farmakodinaminis poveikis
Po sisteminio 5-ALR pavartojimo vyksta ląstelinio porfirinų metabolizmo perkrovimas ir PPIX kaupimasis įvairiuose epiteliniuose ir vėžiniuose audiniuose. Pavartojus 5-ALR, piktybinės gliomos audinys (PSO III ir IV laipsnis, pvz., glioblastoma, gliosarkoma ar anaplastinė astrocitoma) gali sintezuoti ir kaupti porfirinus. PPIX koncentracija yra žymiai mažesnė baltojoje medžiagoje nei žievėje ir navike. Audinys aplink naviką ir nepažeistas smegenis taip pat gali būti paveiktas. Tačiau 5-ALR indukuota PPIX gamyba yra žymiai stipresnė piktybiniame audinyje nei nepažeistose smegenyse.

Priešingai, mažo laipsnio navikuose (PSO I ir II laipsnio, pvz., oligodendroglioma) po veikliosios medžiagos suvartojimo fluorescencijos nestebima. Esant meduloblastomoms arba smegenų metastazėms, fluorescencijos rezultatai buvo nepastovūs arba jos nebuvo.

PPIX kaupimosi fenomenas PSO III ir IV laipsnio piktybinėse gliomose gali būti paaiškinamas didesniu 5-ALR pasisavinimu į navikinį audinį arba pakitusia fermentų (pvz., ferochelatazė), dalyvaujančių hemoglobino biosintezėje, ekspresija ar aktyvumu navikinėse ląstelėse. Didesnio 5-ALR įsisavinimo paaiškinimas gali būti ir sutrikęs hematoencefalinis barjeras, padidėjusi neovaskuliarizacija ir padidėjusi membranos pernešėjų ekspresija gliomos audinyje.

Pašvietus mėlyna šviesa (λ=400-410 nm) PPIX ryškiai fluorescuoja (labiausiai esant λ=635 nm) ir gali būti matomas tinkamai modifikavus standartinį neurochirurginį mikroskopą.

Fluorescencijos emisija gali būti klasifikuojama kaip intensyvi raudona fluorescencija (rodo gyvybingą, solidinį navikinį audinį) ir silpna rožinė fluorescencija (rodo infiltruojančias navikines ląsteles), tuo tarpu nepažeistas smegenų audinys, kur nėra padidėjusio PPIX kiekio, atspindi violetinę-mėlyną šviesą ir atrodo mėlynas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas
I/II fazės tyrime, kur dalyvavo 21 pacientas, buvo nustatytas dozės-veiksmingumo ryšys tarp dozės kiekio ir fluorescencijos navikiniame audinyje apimties ir kokybės. Didesnės 5-ALR dozės sustiprino fluorescencijos kokybę ir fluorescencijos apimtį naviko audinyje lyginant su naviko riba, apšvietus standartine monotonine nenukreipta balta šviesa. Nustatyta, kad veiksmingiausia yra didžiausia dozė (20 mg/kg kūno svorio).

Buvo nustatyta teigiama prognostinė audinio fluorescencijos vertė, kuri buvo 84,8 % (90 % PI: 70,7 %-93,8 %). Ši vertė yra apibrėžiama kaip procentas pacientų, kuriems naviko ląstelės aptiktos visose biopsijose, paimtose iš silpnai ir stipriai fluorescuojančių sričių. Teigiama prognostinė stiprios fluorescencijos vertė buvo didesnė (100,0 %; 90 % PI: 91,1 %-100,0 %) nei silpnos fluorescencijos (83,3 %; 90 % PI: 68,1 %-93,2 %). Rezultatai yra paremti II fazės tyrimu, kuriame dalyvavo 33 pacientai, gavę 5-ALR HCl 20 mg/kg kūno svoriui dozę.

Atsiradusi fluorescencija operacijos metu buvo naudojama kaip piktybinės gliomos audinio žymeklis, kuris palengvina šių navikų rezekciją.

III fazės tyrime 349 pacientai, kuriems įtariama piktybinė glioma ir kuriems galima atlikti kontrastu išryškintą naviko rezekciją, buvo atsitiktinai atrinkti fluorescencijos pagalba atliekamai rezekcijai po 20 mg/kg kūno svorio 5-ALR HCl dozės pavartojimo arba įprastinei rezekcijai šviečiant baltąja šviesa. Kontrastu paryškinti navikai buvo pašalinti 64 % pacientų tiriamojoje grupėje, lyginant su 38 % kontrolinėje grupėje ($p<0,0001$).
Per apsilankymą po šešių mėnesių po naviko rezekcijos 20,5 % 5-ALR gavusių pacientų ir 11 % kuriems buvo atlikta standartinė operacija buvo gyvi ir liga neprogresavo. Naudojanti chi kvadrato testą, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p=0,015$).
Šiame tyrime nebuvo stebima jokio reikšmingo bendro išgyvenamumo padidėjimo, tačiau nustatyti šį skirtumą nebuvo šio tyrimo tikslas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendros charakteristikos
Šis vaistinis preparatas gerai tirpsta vandeniniuose tirpaluose. Išgėrus, pati 5-ALR nėra fluorescuojanti, tačiau tampa tokia, kai ją pasisavina navikinis audinys (žr. 5.1 skyrių) ir ląstelės viduje metabolizuojama į fluorescencinius porfirinus, daugiausia PPIX.

Absorbcija
5-ALR kaip geriamasis tirpalas yra greitai ir visiškai rezorbuojamas, didžiausia 5-ALR koncentracija plazmoje yra pasiekiama po 0,5-2 val. išgėrus 20 mg/kg kūno svorio dozę. Kiekiai plazmoje grįžta į pradinę lygį praėjus 24 val. po 20 mg/kg kūno svorio dozės išgėrimo. Maisto įtaka nebuvo tirta, kadangi šis vaistinis preparatas įprastai yra skiriamas nevalgius prieš anestezijos pradžią.

Pasiskirstymas ir biotransformacija
5-ALR pasisavina kepenys, inkstai, endotelinės ląstelės, oda bei piktybinės gliomos (PSO III ir IV laipsnis) ir metabolizuojama iki fluorescencinio PPIX. Didžiausia PPIX koncentracija plazmoje yra pasiekiama po keturių valandų po 20 mg/kg kūno svorio 5-ALR HCl dozės išgėrimo. PPIX kiekis plazmoje sparčiai mažėja kitas 20 valandų ir yra nenustatomas praėjus 48 valandoms po vartojimo. Vartojant rekomenduojamą 20 mg/kg kūno svorio dozę, naviko ir nepažeisto smegenų audinio fluorescencijos santykis yra dažniausiai didelis ir mažiausiai 9 val. stebimas aiškus navikinio audinio kontrastas šviečiantis violetine-mėlyna šviesa.

Greta navikinio audinio buvo stebima silpna *plexus chorioideus* fluorescencija. 5-ALR taip pat pasisavina ir metabolizuoja iki PPIX kiti audiniai, pvz., kepenys, inkstai arba oda (žr. 4.4 skyrių). 5-ALR jungimasis su plazmos baltymais yra nežinomas.

Eliminacija
5-ALR eliminacija yra greita, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 1-3 valandos. Apytiksliai 30 % išgertos 20 mg/kg kūno svorio dozės yra išskiriama nepakitusi su šlapimu per 12 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Tarp 5-ALR ir $AUC_{0\text{-}inf}$ vertės, bei skirtingų šio vaistinio preparato geriamųjų dozių yra dozės proporcija.

Pacientai su sutrikusia inkstų arba kepenų funkcija
5-ALR farmakokinetika pacientams su inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu nebuvo tirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Standartiniai farmakologinio saugumo tyrimai buvo atlikti su apsauga nuo šviesos pelei, žiurkei ir šuniui. 5-ALR vartojimas neįtakoja virškinimo trakto ir centrinės nervų sistemos funkcijos. Negalima atmesti nedidelio natrio kiekio šlapime padidėjimo.

Vienkartinis didelių 5-ALR dozių skyrimas pelėms ar žiurkėms sąlygoja nespecifinius netoleravimo simptomus be makroskopinių uždelsto toksinio poveikio požymių ar simptomų. Kartotinės dozės toksinio poveikio tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir šunimis, parodė nuo dozės priklausomas nepageidaujamas reakcijas, tokias kaip tulžies latako histologiniai pakitimai (negrįžtami pokyčiai per 14 dienų atsistatymo periodą), laikinas transaminazių, LDH, bendro bilirubino kiekio, bendro cholesterolio kiekio, kreatinino ir urėjos kiekio padidėjimas bei vėmimas (tik šunims). Sisteminio toksinio poveikio požymiai (širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos parametrai) buvo nustatyti skyrus didesnes dozes šunims bei taikant jiems anesteziją: skyrus 45 mg/kg kūno svorio dozę į veną buvo nustatytas nedidelis periferinio arterinio kraujospūdžio ir sistolinio kairiojo skilvelio spaudimo sumažėjimas. Praėjus penkioms minutėms po skyrimo spaudimas vėl grįžo iki pradinio. Manoma, kad pasireiškęs poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai yra susijęs su vartojimo būdu suleidžiant į veną.

Fototoksiškumas, stebėtas po 5-ALR poveikio *in vitro* ir *in vivo,* yra aiškiai susijęs su nuo dozės ir laiko priklausoma PPIX sintezės indukcija apšviestose ląstelėse ar audiniuose. Buvo stebėti riebalinių ląstelių irimas, židininė epidermio nekrozė su praeinančiu ūminiu uždegimu ir difuziniais reaktyviais pakitimais keratinocituose bei praeinanti laikina dermos edema ir uždegimas. Šviesa paveikta oda visiškai išgijo, bet išliko mažesnis pastovus plauko folikulų skaičius. Dėl to 24 valandas po vaistinio preparato suvartojimo yra rekomenduojamos bendros akių ir odos apsaugos priemonės nuo šviesos.

Nors pagrindiniai tyrimai dėl 5-ALR poveikio reprodukcinei sistemai ir vystymuisi nebuvo atlikti, galima teigti, kad 5-ALR sukelta porfirinų sintezė gali sąlygoti embriotoksinį poveikį pelėms, žiurkėms bei viščiukų embrionams tik kartu veikiant tiesiogine saulės šviesa. Dėl to šis vaistinis preparatas negali būti skiriamas nėščioms moterims. Didelės vienkartinės dozės skyrimas žiurkėms laikinai pablogino patinų vaisingumą dvi savaites po 5-ALR dozės skyrimo.

Daugumą genotoksiškumo tyrimų atlikus tamsoje, genotoksinio 5-ALR potencialo nenustatyta. Šis junginys gali skatinti fotogenotoksinį poveikį po švitinimo ar šviesos poveikio, ir tai yra aiškiai susiję su porfirinų sintezės indukcija.
Ilgalaikių *in vivo* kancerogeniškumo tyrimų atlikta nebuvo. Tačiau dėl terapinės indikacijos, vienkartinė geriamoji 5-ALR dozė neturėtų būti susijusi su didele kancerogenine rizika.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nėra.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas
4 metai.

Paruoštas tirpalas
Paruoštas tirpalas yra fiziškai ir chemiškai stabilus 24 valandas 25 ºC temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvis, I tipo stiklinis buteliukas su butilo gumos kamščiu, kuriame yra 1,5 g miltelių. Milteliai ruošiami naudojant 50 ml geriamojo vandens.
Pakuočių dydžiai: 1, 2 ir 10 buteliukų.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Geriamasis tirpalas yra ruošiamas vieno buteliuko miltelius ištirpinant 50 ml geriamojo vandens. Vienas buteliukas Gliolan 30 mg/ml miltelių geriamajam tirpalui, paruoštas naudojant 50 ml geriamojo vandens, atitinka bendrą 1 500 mg 5-aminolevulino rūgšties hidrochlorido (5-ALA HCl) dozę. Paruošas tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas skystis.

Gliolan yra skirtas tik vienkartiniam naudojimui – bet kokį po pirmo pavartojimo likusį kiekį reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/413/001-003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugsėjo 07 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. rugpjūtis 30 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

28/04/2023

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.