

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gliolan 30 mg/ml poeder voor drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén fles bevat 1,17 g 5-aminolevulinezuur (5-ALA), overeenkomend met 1,5 g 5-aminolevulinezuur hydrochloride (5-ALA HCl).

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 23,4 mg 5-ALA, overeenkomend met 30 mg 5-ALA HCl.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Het poeder is een witte tot gebroken witte cake.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gliolan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor visualisatie van maligne weefsel bij het operatief verwijderen van maligne gliomen (WHO-graad III en IV).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door ervaren neurochirurgen die bedreven zijn in het opereren van maligne gliomen, die over een uitgebreide kennis van de functionele anatomie van de hersenen beschikken en die een cursus chirurgie onder geleide van fluorescentie hebben voltooid.

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg 5-ALA HCl per kilogram lichaamsgewicht.

Het totale aantal flessen dat nodig is om de bedoelde dosis voor de individuele patiënt te verkrijgen, kan worden bepaald met de onderstaande vergelijking (naar boven afgerond tot de dichtstbijzijnde hele fles).

$$\text{Aantal flessen} = \frac{\text{Lichaamsgewicht v.d. patiënt (kg)}}{75 \text{ kg/fles}}$$

Het toedieningsvolume dat nodig is om de bedoelde dosis voor de individuele patiënt te verkrijgen, kan worden berekend met de onderstaande vergelijking:

$$\text{Toedieningsvolume (ml)} = \frac{\text{Lichaamsgewicht v.d. patiënt (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een klinisch relevante lever- of nierfunctiestoornis. Daarom moet bij het gebruik van dit geneesmiddel bij deze patiënten de benodigde zorgvuldigheid worden betracht.

Oudere patiënten

Er zijn geen speciale instructies voor gebruik bij oudere patiënten met een normale orgaanwerking.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Gliolan bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De oplossing moet drie uur (bereik 2-4 uur) vóór de anesthesie oraal worden toegediend. Het gebruik van 5-ALA onder andere omstandigheden dan die werden gebruikt in klinisch onderzoek houdt een niet-vastgesteld risico in.

Als de operatie langer dan 12 uur wordt uitgesteld, moet deze gepland worden voor de volgende dag of later. Een volgende dosis van dit middel mag 2-4 uur vóór de narcose nog eens worden toegediend.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of porfyrynes.
- Acute of chronische vormen van porfyrie.
- Zwangerschap (zie de rubrieken 4.6 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

5-ALA-geïnduceerde fluorescentie van hersenweefsel geeft geen informatie over de onderliggende neurologische werking van het weefsel. Daarom moet resectie van fluorescerend weefsel zorgvuldig worden afgewogen tegen de neurologische functie van dat fluorescerend weefsel.

Bij patiënten met een tumor in de onmiddellijke nabijheid van een belangrijke neurologische functie en bij wie reeds focale uitvalsgebieden zijn geconstateerd (bv. afasie, visusstoornissen en parese) die niet door behandeling met corticosteroïden zijn verbeterd, is de benodigde voorzichtigheid geboden. Bij deze patiënten is ontdekt dat resectie onder geleide van fluorescentie een hoger risico op ernstig neurologisch letsel met zich meebrengt. Onafhankelijk van de mate van fluorescentie moet een veilige afstand tot eloquente corticale gebieden en subcorticale structuren van minimaal 1 cm worden aangehouden.

Bij alle patiënten met een tumor in de buurt van een belangrijke neurologische functie moeten pre- of intraoperatieve maatregelen worden toegepast voor het lokaliseren van die functie ten opzichte van de tumor, om bij de resectie een veilige afstand aan te kunnen houden.

Er kunnen fout-negatieve en fout-positieve resultaten voorkomen bij gebruik van 5-ALA voor intraoperatieve visualisatie van maligne gliomen. Niet-fluorescerend weefsel in het operatiegebied sluit de aanwezigheid van een tumor niet uit bij patiënten met een glioom. Aan de andere kant kan fluorescentie zichtbaar zijn in gebieden met afwijkend hersenweefsel (zoals reactieve astrocyten, atypische cellen), necrotisch weefsel, ontsteking, infecties (zoals schimmelinfecties of bacteriële infecties en abscessen), CZS-lymfomen of metastasen van andere typen tumoren.

Na toediening van dit geneesmiddel moet gedurende 24 uur blootstelling van ogen en huid aan sterke lichtbronnen (bv. operatielampen, direct zonlicht of heldere, gerichte binnenhuisverlichting) worden vermeden.

Gelijktijdige toediening met andere potentieel fototoxische stoffen (zoals tetracyclinen, sulfonamiden, fluoroquinolonen, hypericine-extracten) moet worden vermeden (zie ook rubriek 5.3).

Binnen 24 uur na toediening moet het gebruik van andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen worden vermeden.

Bij patiënten met een pre-existente hartvaatziekte is bij gebruik van dit geneesmiddel voorzichtigheid geboden, omdat uit de literatuur blijkt dat de systolische en diastolische bloeddruk kunnen dalen, evenals de systolische en diastolische druk in de longslagaders en de longvaatweerstand.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten mogen tot maximaal twee weken na toediening van Gliolan niet aan een lichtgevoeligheidsverhogend middel worden blootgesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van 5-ALA bij zwangere vrouwen. Sommige beperkte dieronderzoeken duiden op een embryotoxische activiteit van 5-ALA in combinatie met blootstelling aan licht (zie rubriek 5.3). Daarom mag Gliolan niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of 5-ALA of haar metaboliet protoporfyrine IX (PPIX) in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van 5-ALA of PPIX in melk is niet bij dieren onderzocht. De borstvoeding moet dan ook gedurende 24 uur na behandeling met dit geneesmiddel worden onderbroken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van 5-ALA op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing, de behandeling zelf zal invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die na gebruik van dit geneesmiddel voor glioomresectie onder geleide van fluorescentie zijn waargenomen, worden in de volgende twee categorieën onderverdeeld:

- bijwerkingen die onmiddellijk na orale toediening van het geneesmiddel optreden en voorafgaand aan de anesthesie (= bijwerkingen die specifiek zijn voor het werkzame bestanddeel),
- gecombineerde bijwerkingen van 5-ALA, anesthesie en tumorresectie (= procedurespecifieke bijwerkingen).

De ernstigste bijwerkingen zijn anemie, trombocytopenie, leukocytose, neurologische stoornissen en trombo-embolie. Andere regelmatig waargenomen bijwerkingen zijn braken, misselijkheid en verhoogde waarden van bilirubine in het bloed, alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase en amylase in het bloed.

Overzichtstabel van bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die specifiek zijn voor het werkzame bestanddeel:

| | | |
|--------------------------------|-------|---|
| Hartaandoeningen | Soms: | hypotensie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Soms: | misselijkheid |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Soms: | fotosensibiliteitsreactie, fotodermatose |

Proceduregerelateerde bijwerkingen

De omvang en frequentie van proceduregerelateerde neurologische bijwerkingen zijn afhankelijk van de lokalisatie van de hersentumor en de mate van resectie van het tumorweefsel dat in eloquente hersengebieden ligt (zie rubriek 4.4).

| | | |
|------------------------------------|--------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak: | anemie, trombocytopenie, leukocytose |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak: | neurologische aandoeningen (bv. hemiparese, afasie, convulsies, hemianopsie) |
| | Soms: | hersenoedeem |
| | Zeer zelden: | hypesthesie |
| Hartaandoeningen | Soms: | hypotensie |
| Bloedvataandoeningen | Vaak: | trombo-embolie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Vaak: | braken, misselijkheid |
| | Zeer zelden: | diarree |
| Lever- en galaandoeningen | Zeer vaak: | verhoogde bilirubinewaarde in bloed, verhoogde alanineaminotransferasewaarde, verhoogde aspartaataminotransferasewaarde, verhoogde gammaglutamyltransferasewaarde, verhoogde amylasewaarde in bloed |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In een onderzoek met één groep met 21 gezonde mannelijke vrijwilligers kon tot maximaal 24 uur na orale toediening van 20 mg/kg lichaamsgewicht 5-ALA HCl erytheem van de huid worden opgewekt door directe blootstelling aan UVA-licht. Een bijwerking van lichte misselijkheid werd gemeld door 1 van de 21 vrijwilligers.

In een ander onderzoek dat in één centrum plaatsvond, ontvingen 21 patiënten met maligne gliomen 0,2, 2, of 20 mg/kg lichaamsgewicht 5-ALA HCl gevolgd door tumorresectie onder geleide van fluorescentie. De enige bijwerking die in dit onderzoek werd gemeld, was een geval van lichte zonnebrand dat zich voordeed bij een patiënt die met de hoogste dosis werd behandeld.

In een onderzoek met één groep met 36 patiënten met maligne gliomen werden bij 4 patiënten bijwerkingen gemeld (lichte diarree bij één patiënt, matige hypesthesie bij een andere patiënt, matige rillingen bij nog een andere patiënt, en arteriële hypotensie 30 minuten na toediening van 5-ALA HCl bij nog een andere patiënt). Alle patiënten ontvingen het geneesmiddel in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht en ondergingen een resectie onder geleide van fluorescentie. De follow-up-tijd was 28 dagen.

In een vergelijkend, gedebindeerd fase III-onderzoek (MC ALS.3/GLI) ontvingen 201 patiënten met maligne gliomen 5-ALA HCl in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht en 176 van deze patiënten ondergingen een resectie onder geleide van fluorescentie met daaropvolgend radiotherapie.

173 patiënten ondergingen een standaard resectie zonder toediening van het geneesmiddel, met daaropvolgend radiotherapie. De follow-up-tijd omvatte minimaal 180 dagen na toediening. Door 2/201 (1,0%) patiënten werden op zijn minst mogelijk gerelateerde bijwerkingen gemeld: in lichte mate braken 48 uur na de operatie, en lichte fotogevoeligheid 48 uur na de operatie in het kader van dit onderzoek. Een andere patiënt ontving per ongeluk een overdosis geneesmiddel (3.000 mg in plaats van 1.580 mg). Ademhalingsinsufficiëntie, wat door deze patiënt werd gemeld, werd behandeld door aanpassing van de beademing en verdween weer volledig. Bij de met 5-ALA behandelde patiënten werd een meer uitgesproken tijdelijke stijging van de leverenzymen zonder klinische symptomen waargenomen. De piekwaarden traden op tussen 7 en 14 dagen na toediening. Verhoogde waarden van amylase, totale bilirubine en leukocyten, maar verlaagde waarden van trombocyten en erythrocyten werden waargenomen, hoewel de verschillen tussen beide behandelgroepen niet statistisch significant waren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL | Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou |
|----------------------------------|-------------------------------------|

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Binnen een klinisch onderzoek werd aan een 63-jarige patiënt die al bekend was met een cardiovasculaire ziekte per ongeluk een overdosis van 5-ALA HCl (3.000 mg in plaats van 1.580 mg) toegediend. Tijdens de operatie ontwikkelde hij een ademhalingsinsufficiëntie, die door het aanpassen van de beademing werd behandeld. Na de operatie vertoonde de patiënt ook erytheem in het gezicht. Gesteld werd dat de patiënt aan meer licht was blootgesteld dan voor het onderzoek was toegestaan. De ademhalingsinsufficiëntie en het erytheem verdwenen weer volledig.

In geval van een overdosis moeten waar nodig ondersteunende maatregelen worden genomen, inclusief voldoende bescherming tegen sterke lichtbronnen (bv. direct zonlicht).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, sensibilisator die bij fotodynamische therapie wordt gebruikt, ATC-code: L01XD04

Werkingsmechanisme

5-ALA is een natuurlijke biochemische precursor van haem die wordt gemetaboliseerd in een reeks enzymatische reacties op fluorescente porfyrienes, met name PPIX. De synthese van 5-ALA wordt via een negatief feedback-mechanisme gereguleerd door een intracellulaire pool vrije haem. Door

toediening van een overmaat aan exogeen 5-ALA wordt de regulatie door de negatieve feedback vermeden en vindt ophoping van PPIX in de doelweefsels plaats. In de aanwezigheid van zichtbaar licht kan de fluorescentie van PPIX (fotodynamisch effect) in bepaalde doelweefsels worden gebruikt voor fotodynamische diagnose.

Farmacodynamische effecten

Systemische toediening van 5-ALA resulteert in een overbelasting van het cellulaire porfyrimetabolisme en accumulatie van PPIX in verschillende epithelia en tumorweefsels. Van maligne glioomweefsel (WHO-graad III en IV, bv. glioblastomen, gliosarcomen of anaplastische astrocytoma) is aangetoond dat het in reactie op toediening van 5-ALA porfyrienes synthetiseert en accumuleert. De concentratie PPIX is significant lager in de witte stof dan in de cortex en de tumor. Het weefsel rondom de tumor en normaal hersenweefsel kunnen ook zijn aangetast. De door 5-ALA geïnduceerde PPIX-vorming is in maligne weefsel significant hoger dan in normaal hersenweefsel.

In tegenstelling hiermee kon in laag-gradige tumoren (WHO-graad I en II, bv. oligodendrogliomen) na toediening van het werkzame bestanddeel geen fluorescentie worden waargenomen. Bij medulloblastomen of hersenmetastasen werden inconsistente resultaten of geen fluorescentie gezien.

Het fenomeen van PPIX-accumulatie bij WHO-graad III en IV maligne gliomen kan worden uitgelegd door een grotere opname van 5-ALA in het tumorweefsel of een veranderd expressiepatroon of een veranderde activiteit van enzymen (bv. ferrochelatase) die betrokken zijn bij de hemoglobinebiosynthese van tumorcellen. Tot de verklaringen voor een betere opname van 5-ALA hoort ook een verstoorde bloed-hersenbarrière, een hogere neovascularisatie, en de overexpressie van transporteiwitten in de membranen van glioomweefsel.

Na excitatie met blauw licht ($\lambda = 400\text{-}410\text{ nm}$) is PPIX in sterke mate fluorescent (piek bij $\lambda = 635\text{ nm}$) en het kan zichtbaar worden gemaakt nadat de hiervoor noodzakelijke wijzigingen zijn aangebracht aan een standaard neurochirurgische microscoop.

De fluorescentie-emissie kan worden ingedeeld als intense (vaste) rode fluorescentie (corresponderend met dodelijk, solide tumorweefsel) en vage roze fluorescentie (corresponderend met infiltrerende tumorcellen), terwijl normaal hersenweefsel waarin geen PPIX-waarden voorkomen het violetblauwe licht reflecteert en blauw lijkt te zijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een fase I/II-onderzoek met 21 patiënten werd een relatie tussen dosis en werkzaamheid tussen de dosisniveaus en de mate en kwaliteit van de fluorescentie in de tumorkern ontdekt: door hogere doses 5-ALA namen zowel de kwaliteit als de mate van fluorescentie in het centrum van de tumor op monotone, niet-dalende wijze toe, vergeleken met de begrenzing van het centrum van de tumor bij standaard illuminatie met wit licht. De hoogste dosis (20 mg/kg lichaamsgewicht) werd als het meest efficiënt vastgesteld.

Er werd een positieve voorspellende waarde voor weefselfluorescentie van 84,8% (90% BI: 70,7%-93,8%) ontdekt. Deze waarde werd gedefinieerd als het percentage patiënten met positieve tumorcelidentificatie in alle biopsieën die uit gebieden met zwakke en sterke fluorescentie zijn genomen. De positieve voorspellende waarde van sterke fluorescentie was hoger (100,0%, 90% BI: 91,1%-100,0%) dan van zwakke fluorescentie (83,3%; 90% BI: 68,1%-93,2%). De resultaten waren gebaseerd op een fase II-onderzoek met 33 patiënten die 5-ALA HCl in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht ontvingen.

De resulterende fluorescentie werd gebruikt als een intraoperatieve marker voor maligne glioomweefsel met als doel het verbeteren van de operatieve resectie van deze tumoren.

In een fase III-onderzoek werden 349 patiënten die werden verdacht van maligne gliomen die voor een volledige resectie van de contrast-versterkende tumor in aanmerking kwamen, gerandomiseerd voor resectie onder geleide van fluorescentie na toediening van 5-ALA HCl in een dosis van 20 mg/kg

lichaamsgewicht of voor conventionele resectie onder wit licht. Bij 64% van de patiënten in de experimentele groep vond resectie van de contrastversterkende tumor plaats in vergelijking met 38% in de controlegroep ($p < 0,0001$).

Bij het bezoek zes maanden na de tumorresectie was 20,5% van de met 5-ALA behandelde patiënten en 11% van de patiënten die de standaard operatie ontvingen nog in leven zonder dat er progressie was opgetreden. Het verschil was statistisch significant volgens de chi-kwadraattest ($p = 0,015$).

Er werd in dit onderzoek geen significante stijging in de totale overleving waargenomen. Dit onderzoek werd echter niet opgezet om een dergelijk verschil te ontdekken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

Dit geneesmiddel is goed oplosbaar in waterige oplossingen. Na inname is 5-ALA zelf niet fluorescent, maar wordt door het tumorweefsel opgenomen (zie rubriek 5.1) en wordt intracellulair gemetaboliseerd tot fluorescente porfyrynes, voornamelijk PPIX.

Absorptie

5-ALA als drinkbare oplossing wordt snel en volledig geresorbeerd en piekplasmawaarden van 5-ALA worden 0,5-2 uur na orale toediening van 20 mg/kg lichaamsgewicht bereikt. De plasmawaarden zijn binnen 24 uur na toediening van een orale dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht weer terug op de uitgangswaarden. De invloed van voedsel is niet onderzocht omdat dit geneesmiddel gewoonlijk voorafgaand aan inductie van anesthesie op een lege maag wordt gegeven.

Distributie en biotransformatie

5-ALA wordt bij voorkeur opgenomen door de lever, de nieren, endotheel en huid en door maligne gliomen (WHO-graad III en IV) en het wordt gemetaboliseerd tot fluorescent PPIX. Vier uur na orale toediening van 20 mg/kg lichaamsgewicht 5-ALA HCl wordt de maximale plasmawaarde PPIX bereikt. PPIX-plasmawaarden dalen snel tijdens de daaropvolgende 20 uur en zijn 48 uur na toediening niet meer detecteerbaar. Bij de aanbevolen orale dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht is de fluorescentieverhouding tumorweefsel tot normaal hersenweefsel gewoonlijk hoog en biedt gedurende minimaal 9 uur onder violet-blauw licht een helder contrast voor visuele waarneming van tumorweefsel.

Naast tumorweefsel werd ook een zwakke fluorescentie van de plexus choroideus gemeld. 5-ALA wordt ook door ander weefsel opgenomen en gemetaboliseerd tot PPIX, bv. door de lever, de nieren of de huid (zie rubriek 4.4). De plasma-eiwitbinding van 5-ALA is niet bekend.

Eliminatie

5-ALA wordt snel geëlimineerd met een terminale halfwaardetijd van 1-3 uur. Ongeveer 30% van een oraal toegediende dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht wordt binnen 12 uur ongewijzigd uitgescheiden in urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is dosisproportionaliteit tussen AUC_{0-inf} van 5-ALA-waarden en verschillende orale doses van dit geneesmiddel.

Nier- of leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van 5-ALA is bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Standaard farmacologische experimenten met betrekking tot de veiligheid werden bij muizen, ratten en honden onder lichtbescherming verricht. Toediening van 5-ALA heeft geen invloed op de werking van het maag-darmkanaal en het centraal zenuwstelsel. Een lichte stijging van de natriurese kan niet worden uitgesloten.

Enmalige toediening van hoge doses 5-ALA aan muizen of ratten leidde tot niet-specifieke bevindingen van intolerantie zonder macroscopische afwijkingen of tekenen van vertraagde toxiciteit. Uit toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening dat bij ratten en honden werd verricht, bleek dat zich dosisafhankelijke bijwerkingen voordeden die veranderingen in de histologie van de galgangen veroorzaakten (en die binnen een 14-daagse herstelperiode niet-reversibel bleken), en verder bleek zich een tijdelijke stijging van transaminasen, LDH, totale bilirubine, totale cholesterol, creatinine en ureum voor te doen, en ook braken kwam voor (alleen bij honden). Bij de onder narcose gebrachte hond traden bij hogere doses tekenen van systemische toxiciteit (cardiovasculaire en respiratoire parameters) op: bij intraveneuze toediening van 45 mg/kg lichaamsgewicht werd een kleine daling in de perifere arteriële bloeddruk en systolische linker ventriculaire druk geregistreerd. Vijf minuten na toediening waren de uitgangswaarden weer bereikt. Van de waargenomen cardiovasculaire bijwerkingen wordt aangenomen dat ze samenhangen met de intraveneuze toedieningweg.

Fototoxiciteit die na behandeling met 5-ALA *in vitro* en *in vivo* werd waargenomen, is duidelijk nauw gerelateerd aan dosis- en tijdsafhankelijke inductie van PPIX-synthese in de bestraalde cellen of weefsels. Verder werd waargenomen: destructie van talgklieren, focale epidermale necrose met een tijdelijke acute ontsteking en diffuse reactieve veranderingen in de keratinocyten en een tijdelijk secundair oedeem en ontsteking van de dermis. Aan licht blootgestelde huid herstelde volledig met uitzondering van een aanhoudende reductie van het aantal haarfollikels. Dus worden algemene lichtbeschermende maatregelen voor ogen en huid gedurende minimaal 24 uur na toediening van dit geneesmiddel aanbevolen.

Hoewel belangrijk onderzoek naar de invloed van 5-ALA op reproductie en ontwikkeling niet is verricht, kan worden geconcludeerd dat door 5-ALA geïnduceerde porfyriensynthese alleen tot embryotoxische activiteit bij embryo's van muizen, ratten en kuikentjes kan leiden als er rechtstreeks en gelijktijdig blootstelling aan licht plaatsvindt. Dit geneesmiddel mag daarom niet aan zwangere vrouwen worden toegediend. Behandeling met een overmatig grote eenmalige dosis 5-ALA verstoort gedurende twee weken na toediening de mannelijke fertiliteit. Dit was reversibel.

Uit het grootste deel van het genotoxiciteitsonderzoek dat in het donker werd verricht, bleek geen genotoxisch potentieel van 5-ALA. Mogelijk induceert het middel fotogenotoxiciteit na bestraling of blootstelling aan licht volgend op toediening van het geneesmiddel, wat duidelijk is gerelateerd aan de inductie van porfyriensynthese.

Er is geen *in vivo* carcinogeniciteitsonderzoek op lange termijn uitgevoerd. Gezien de therapeutische indicatie gaat een eenmalige orale behandeling met 5-ALA mogelijk niet met een ernstig potentieel carcinogeen risico gepaard.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

De gereconstitueerde oplossing is bij 25 °C gedurende 24 uur fysisch-chemisch stabiel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen fles type I, met butylrubberen stop, die 1,5 g poeder bevat voor reconstitutie in 50 ml drinkwater.

Verpakkingsgrootten: 1, 2 en 10 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De drank wordt bereid door de hoeveelheid poeder van één fles in 50 ml drinkwater op te lossen. Eén fles Gliolan 30 mg/ml poeder voor drank, gereconstitueerd in 50 ml drinkwater, komt overeen met een totale dosis van 1.500 mg 5-aminolevulinezuur hydrochloride (5-ALA HCl). De oplossing na bereiding is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Gliolan is uitsluitend voor eenmalig gebruik en ongebruikte restanten moeten direct na het eerste gebruik worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/413/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 september 2007

Datum van laatste verlenging: 30 augustus 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/08/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.