

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gliolan 30 mg/ml prášok na perorálny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna fľaša obsahuje 1,17 g kyseliny 5-aminolevulovej (5-ALA), čo zodpovedá 1,5 g hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulovej (5-ALA HCl).

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 23,4 mg 5-ALA, čo zodpovedá 30 mg 5-ALA HCl.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.

Prášok má formu bielej až sivobielej tehličky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gliolan je indikovaný dospelým na vizualizáciu malígneho tkaniva pri chirurgickom výkone na malígnom glióme (stupňa WHO III a IV).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek musia používať iba skúsení neurochirurgovia dôkladne oboznámení s chirurgickými operáciami malígnych gliómov a s hĺbkovými vedomosťami z funkčnej anatómie mozgu, ktorí absolvovali školiaci kurz o chirurgických výkonoch vedených na základe fluorescencie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 20 mg 5-ALA HCl na jeden kilogram telesnej hmotnosti.

Celkový počet fliaš potrebných na dosiahnutie želanej dávky pre individuálneho pacienta sa môže stanoviť podľa rovnice uvedenej nižšie (zaokrúhlený nahor k najbližšej celej fľaši):

$$\text{Počet fliaš} = \frac{\text{Telesná hmotnosť pacienta (kg)}}{75 \text{ kg/flašu}}$$

Podávaný objem potrebný na dosiahnutie želanej dávky pre individuálneho pacienta sa môže vypočítať podľa rovnice uvedenej nižšie:

$$\text{Podávaný objem (ml)} = \frac{\text{Telesná hmotnosť pacienta (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnilo sa žiadne klinické skúšanie na pacientoch s klinicky významnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Preto sa tento liek musí používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Starší

Pre použitie u starších pacientov s normálnou funkciou orgánov nie sú žiadne špeciálne pokyny.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Gliolanu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Roztok sa musí podávať perorálne tri hodiny (v rozpätí od 2 do 4 hodín) pred zavedením anestézie. Používanie 5-ALA za podmienok odlišných od podmienok použitých pri klinických skúškach má za následok bližšie nešpecifikované riziká.

Ak sa chirurgický výkon odloží o viac ako 12 hodín, musí sa naplánovať na ďalší deň alebo neskôr. Ďalšiu dávku tohto lieku možno užiť 2 – 4 hodiny pred anestéziou.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na porfyríny.
- Akútne alebo chronické druhy porfýrie.
- Gravidita (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fluorescencia mozgového tkaniva indukovaná 5-ALA neposkytuje žiadne informácie o neurologickej funkcii príslušného tkaniva. Preto je potrebné starostlivo zvážiť resekciu fluoreskujúceho tkaniva na základe neurologickej funkcie fluoreskujúceho tkaniva.

Osobitná opatnosť je nevyhnutná u pacientov s tumorom v bezprostrednej blízkosti dôležitej neurologickej funkcie a s potvrdenými fokálnymi neurologickými deficitmi (napr. afáziou, poruchami videnia a parézou), ktoré sa po kortikosteroidovej terapii nezlepšujú. Zistilo sa, že resekcia na základe fluorescencie u týchto pacientov spôsobuje zvýšenie rizika kritických neurologických deficitov. Musí byť zachovaná bezpečná vzdialenosť najmenej 1 cm od elokventných oblastí mozgovej kôry a podkôrnych štruktúr, nezávisle od stupňa fluorescencie.

U všetkých pacientov s tumorom v blízkosti dôležitej neurologickej funkcie je potrebné nasadiť predoperačné alebo intraoperačné opatrenia na lokalizovanie tejto funkcie vzhľadom na tumor, aby sa zachovávali bezpečné vzdialenosti.

Pri použití 5-ALA za účelom intraoperačnej vizualizácie malígneho gliómu sa môžu vyskytnúť falošne negatívne alebo falošne pozitívne výsledky. Neprítomnosť fluorescencie v operačnom poli nevylučuje u pacientov s gliómom prítomnosť nádoru. Na druhej strane fluorescenciu je možné zaznamenať v oblastiach abnormálneho mozgového tkaniva (napr. reaktívnych astrocytov, atypických buniek), nekrotického tkaniva, zápalu, infekcií (napr. mykotických a bakteriálnych infekcií a abscesov), lymfómov CNS alebo metastáz iných druhov nádorov.

Po podaní tohto lieku treba zabrániť po dobu 24 hodín expozícii očí a kože voči silným svetelným zdrojom (napr. osvetlenie miesta operačného výkonu, priame slnečné svetlo alebo jasné skoncentrované vnútorné osvetlenie).

Treba sa vystríhať podávaniu spolu s inými potenciálne fototoxickými látkami (napr. tetracyklíny, sulfónamidy, fluorochinolóny, hypericínové extrakty) (pozri tiež časť 5.3).

Po dobu 24 hodín po podaní je nutné vystríhať sa podávania iných potenciálne hepatotoxických liekov.

U pacientov už trpiacich srdcovocievnyim ochorením sa tento liek musí používať s opatnosťou, pretože podľa údajov v literatúre bolo zaznamenané zníženie systolického a diastolického krvného tlaku, systolického a diastolického tlaku v pľúcnici a taktiež pulmonálneho cievneho odporu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti sa nesmú vystavovať pôsobeniu fotosenzibilizátora 2 týždne po podaní Gliolanu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití 5-ALA u gravidných žien. Niektoré limitované štúdie na zvieratách poukazujú na embryotoxickú aktivitu 5-ALA pri súčasnom pôsobení svetla (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa Gliolan nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa 5-ALA alebo jej metabolit protoporfyrín IX (PPIX) vylučuje do ľudského mlieka. Exkrécia 5-ALA alebo PPIX do mlieka nebola študovaná na zvieratách. Po podaní tohto lieku musia dojčiace matky prerušiť dojčenie na 24 hodín.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve 5-ALA na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa, samotná liečba má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nepriaznivé reakcie pozorované po použití tohto lieku pri resekcii gliómu na základe fluorescencie sa delia na nasledujúce dve kategórie:

- okamžité reakcie, ku ktorým dochádza po perorálnom podaní lieku pred zavedením anestézie (= vedľajšie účinky špecifické pre liečivo)
- kombinované účinky 5-ALA, anestézie a resekcii tumoru (= vedľajšie účinky špecifické pre celú procedúru).

Najzávažnejšie vedľajšie účinky zahŕňujú anémiu, trombocytopéniu, leukocytózu, neurologické poruchy a tromboembóliu. Ďalšie často pozorované vedľajšie účinky sú: vracanie, nauzea a zvýšenie krvných hladín bilirubínu, alanín-aminotransferázy, aspartát-aminotransferázy, gamma-glutamyltransferázy a amylázy.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Vedľajšie účinky špecifické pre liečivo:

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté: hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté: nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté: fotosenzitívna reakcia, fotodermatóza

Vedľajšie účinky špecifické pre celú procedúru

Rozsah a frekvencia neurologických vedľajších účinkov súvisiacich s celou procedúrou závisí od lokalizácie mozgového tumoru a stupňa resekcie tumorového tkaniva nachádzajúceho sa v dôležitých (takzvaných elokventných) oblastiach mozgu (pozri časť 4.4).

Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté:	anémia, trombocytopenia, leukocytóza
Poruchy nervového systému	Časté:	neurologické poruchy (napr. hemiparéza, afázia, kŕče, hemianopsia)
	Menej časté:	edém mozgu
	Veľmi zriedkavé:	hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté:	hypotenzia
Poruchy ciev	Časté:	tromboembolizmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté:	vracanie, nauzea
	Veľmi zriedkavé:	hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté:	zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie hladiny alanín-aminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartát-aminotransferázy, zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy, zvýšenie hladiny amylázy v krvi

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Pri jednoramennom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 21 zdravých dobrovoľníkov-mužov, sa podarilo priamym pôsobením dlhovlnového ultrafialového žiarenia vyprovokovať do 24 hodín po perorálnom podaní 20 mg/kg telesnej hmotnosti 5-ALA HCl kožný erytém. Nežiaduci účinok lieku, ako slabá nauzea, bol zaznamenaný u 1 z 21 dobrovoľníkov.

V ďalšom klinickom skúšaní uskutočnenom na jedinom pracovisku klinického skúšania dostalo 21 pacientov s malígnym gliómom dávku 0,2, 2 alebo 20 mg 5-ALA HCl na kg telesnej hmotnosti., po ktorej nasledovala fluorescenciou riadená resekcia tumoru. Jedinou nepriaznivou reakciou zaznamenanou pri tomto klinickom skúšaní bol jeden prípad slabého úpalu, ktorý sa vyskytol u pacienta liečeného najvyššou dávkou.

Pri jednoramennom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 36 pacientov s malígnym gliómom, boli nežiaduce účinky súvisiace s liekom hlásené u 4 pacientov (slabá hnačka u jedného pacienta, mierna hypestézia u ďalšieho pacienta, mierna triaška u ďalšieho pacienta a arteriálna hypotenzia 30 minút po podaní 5-ALA u ďalšieho pacienta). Všetci pacienti dostávali liek v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti a podrobili sa fluorescenciou riadenej resekcii. Doba následného pozorovania bola 28 dní.

V porovnávacom nezaslepenom klinickom skúšaní fázy III (MC-ALS.3/GLI) dostalo 201 pacientov s malígnymi gliómami 5-ALA HCl v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti a 176 týchto pacientov sa podrobilo fluorescenciou riadenej resekcii s následnou rádioterapiou. 173 pacientov sa podrobilo štandardnej resekcii bez podania lieku a následnej rádioterapie. Následné sledovanie trvalo najmenej 180 dní po podaní. Boli zaznamenané najmenej 2 nepriaznivé reakcie z 201 (1,0 %) prípadov, ktoré súviseli s procedúrou: slabé vracanie 48 hodín po chirurgickom výkone a slabá fotosenzitivita 48 hodín po chirurgickom výkone v rámci klinického skúšania. Jeden pacient dostal omylom nadmernú dávku lieku (3 000 mg namiesto 1 580 mg). Respiratórna nedostatočnosť zaznamenaná u tohto pacienta bola riešená úpravou ventilácie a v plnom rozsahu sa odstránila. U pacientov liečených 5-ALA bolo zaznamenané výraznejšie prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov bez klinických symptómov. Najvyššie hodnoty sa vyskytli medzi 7. a 14. dňom po podaní. Boli zaznamenané zvýšené hladiny amylázy, celkového bilirubínu a leukocytov, avšak znížené hladiny trombocytov a erytrocytov, pričom rozdiely medzi terapeutickými skupinami neboli štatisticky významné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
SK-825 08 Bratislava 26
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

V priebehu klinickej skúšky bola pacientovi vo veku 63 rokov s potvrdeným srdcovocievny ochorením omylom podaná nadmerná dávka 5-ALA HCl (3 000 mg namiesto 1 580 mg). Počas chirurgického výkonu u pacienta došlo k respiračnej nedostatočnosti, ktorá bola riešená úpravou ventilácie. Po chirurgickom výkone sa u pacienta objavil erytém na tvári. Bolo zistené, že pacient bol vystavený väčšiemu účinku svetla, ako bolo pri klinickom skúšaní dovolené. Respiračná nedostatočnosť i erytém úplne vymizli.

V prípade predávkovania sa musia podľa potreby nasadiť podporné opatrenia vrátane dostatočnej ochrany pred silnými zdrojmi svetla (napr. pred priamym slnečným svetlom).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické činidlá, senzibilizátory používané na fotodynamickú liečbu, ATC kód: L01XD04

Mechanizmus účinku

5-ALA je prírodný biochemický prekursor hému, ktorý sa sériou enzymatických reakcií metabolizuje na fluorescentné porfyríny, predovšetkým PPIX. Syntéza 5-ALA je regulovaná vnútrobunkovým priestorom voľného hému cez mechanizmus negatívnej spätnej väzby. Podanie nadbytočného množstva exogénnej 5-ALA zabraňuje regulácii negatívnej spätnej väzby a v cieľovom tkanive dochádza k hromadeniu PPIX. Fluorescenciu PPIX (fotodynamický účinok) možno za prítomnosti viditeľného svetla využiť u niektorých cieľových tkanív na fotodynamickú diagnostiku.

Farmakodynamické účinky

Systémové podávanie 5-ALA má za následok preťaženie bunecného metabolizmu porfyrínu a hromadenie PPIX v rôznych epitelových a nádorových tkanivách. Bolo tiež preukázané, že tkanivo malígneho gliómu (stupňa WHO III a IV, napr. glioblastoma, gliosarcoma alebo anaplastický astrocytóm) v odpovedi na podanie 5-ALA syntetizuje a hromadí porfyríny. Koncentrácia PPIX je významne nižšia v bielej mozgovej hmote ako v kôre a v tumore. Ovplyvnené môže byť aj tkanivo obklopujúce tumor a normálne mozgové tkanivo. Tvorba 5-ALA vyvolaná PPIX je však významne vyššia v malígnom tkanive ako v normálnom mozgovom tkanive.

Naopak, v tumoroch nízkeho stupňa (stupňa WHO I a II, napr. oligodendroglióm) nebolo možné po aplikácii liečiva spozorovať žiadnu fluorescenciu. Meduloblastómy alebo mozgové metastázy vykazovali nekonzistentné výsledky alebo nevykazovali žiadnu fluorescenciu.

Fenomén hromadenia PPIX v malígnych gliómoch stupňa WHO III a IV môže byť vysvetlený zvýšeným vychytávaním 5-ALA tkanivom tumoru alebo zmenou charakteristík expresie alebo aktivity enzýmov (napr. ferochelatázy), ktoré sa podieľajú na biosyntéze hemoglobínu v bunkách tumoru. Medzi vysvetlenia zvýšeného vychytávania 5-ALA patrí aj narušenie bariéry krv-mozog, zvýšená neovaskularizácia a nadmerná expresia membránových prenášačov v tkanive gliómu.

Po excitácii modrým svetlom ($\lambda = 400-410$ nm) PPIX silno fluoreskuje (s vrcholom pri $\lambda = 635$ nm) a po primeraných úpravách môže byť vizualizovaný v štandardnom neurochirurgickom mikroskope.

Fluorescenčnú emisiu možno klasifikovať ako intenzívnu (solídnu) červenú fluorescenciu (zodpovedá živému tkanivu solídneho tumoru) a neostrú ružovú fluorescenciu (zodpovedá infiltrujúcim bunkám tumoru), zatiaľ čo normálne mozgové tkanivo, v ktorom nie sú zvýšené úrovne PPIX, fialovo-modré svetlo odráža a javí sa ako modré.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinickom skúšaní fázy I/II za účasti 21 pacientov bola detegovaná závislosť dávky a účinku medzi úrovňami dávky a rozsahom a kvalitou fluorescencie v jadre tumoru: vyššie dávky 5-ALA zlepšovali kvalitu fluorescencie a rozsah fluorescencie jadra tumoru s monotónnym, neklesajúcim priebehom v porovnaní s demarkáciou jadra tumoru pri štandardnom bielom osvetlení. Zistilo sa, že najvyššia dávka (20 mg/kg telesnej hmotnosti) je najúčinnjšia.

Bola zistená pozitívne prediktívna hodnota fluorescencie tkaniva rovná 84,8 % (90 % CI: 70,7 %-93,8 %). Táto hodnota bola definovaná ako percentuálny podiel pacientov s pozitívnou identifikáciou tumorových buniek vo všetkých biopsiách odobraných z oblasti slabej a silnej fluorescencie. Pozitívne prediktívna hodnota silnej fluorescencie bola vyššia (100,0 %; 90 % CI: 91,1 %-100,0 %) oproti slabej fluorescencii (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Výsledky boli založené na klinickom skúšaní fázy II, zahrňujúcom 33 pacientov, ktorí dostali 5-ALA HCl v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti.

Výsledná fluorescencia bola použitá ako intraoperačný markér tkaniva malígneho gliómu s cieľom zlepšenia chirurgickej resekcie týchto tumorov.

V klinickom skúšaní fázy III bolo 349 pacientov s podozrením na malígny glióm podliehajúcí úplnej resekcii tumoru so zvýrazneným kontrastom randomizovaným na resekciu podľa fluorescencie po podaní 20 mg 5-ALA HCl/kg telesnej hmotnosti alebo na konvenčnú resekciu pod bielym svetlom. Resekcia tumoru so zvýrazneným kontrastom bola uskutočnená u 64 % pacientov v experimentálnej skupine v porovnaní s 38 % v kontrolnej skupine ($p < 0,0001$).

Pri vyšetrení, ktoré sa konalo o šesť mesiacov po resekcii tumoru, 20,5 % pacientov, ktorí užíli 5-ALA a 11 % pacientov, ktorí sa podrobili štandardnému chirurgickému zákroku, žilo pri vyšetrení po šiestich mesiacoch bez progresie. Pri použití testu chí-kvadrát bol rozdiel štatisticky významný ($p = 0,015$).

V tomto skúšaní nebolo zistené významné zvýšenie prežitia, avšak skúšanie nebolo zamerané na zisťovanie tohto rozdielu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné charakteristiky

Tento liek vykazuje dobrú rozpustnosť vo vodných roztokoch. 5-ALA samotný nie je po požití fluorescentný, avšak vychytáva sa tkanivom tumoru (pozri časť 5.1) a vnútrobunkovo sa metabolizuje na fluorescentné porfyríny, hlavne PPIX.

Absorpcia

5-ALA ako roztok určený na požitie sa rýchlo a úplne absorbuje a vrcholové úrovne 5-ALA v plazme sa dosahujú o 0,5-2 hodiny po perorálnom podaní v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny sa vracajú na východiskové hodnoty 24 hodín po perorálnom podaní v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti. Vplyv jedla sa neskúmal, pretože tento liek sa vo všeobecnosti podáva na prázdny žalúdok pred zavedením anestézie.

Distribúcia a biotransformácia

5-ALA sa vychytáva prednostne v pečeni, obličke, endoteli a v pokožke, a taktiež v malígnych gliómoch (stupňa WHO III a IV) a metabolizuje na fluorescentný PPIX. Maximálna úroveň 5-ALA HCl v plazme sa dosahuje štyri hodiny po perorálnom podaní v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti. Hladiny PPIX v plazme rýchlo klesajú v priebehu nasledujúcich 20 hodín a 48 hodín po podaní už nie sú vôbec detegovateľné. Pri odporúčanej perorálnej dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti je pomer fluorescence tumoru k normálnemu mozgovému tkanivu spravidla vysoký a zabezpečuje najmenej 9 hodín jasný kontrast na vizuálne zvýraznenie tkaniva tumoru pod fialovo-modrým svetlom.

Okrem tkaniva tumoru bola zaznamenaná aj slabá fluorescencia plexus choroideus. 5-ALA je tiež vychytávaný a metabolizovaný na PPIX v ďalších tkanivách, napr. v pečeni, obličkách alebo pokožke (pozri časť 4.4). Viazanie 5-ALA na plazmové proteíny je neznáme.

Eliminácia

5-ALA sa vylučuje rýchlo s konečným polčasom 1-3 hodiny. Približne 30 % perorálne podanej dávky 20 mg/kg telesnej hmotnosti sa vylučuje v nezmenenej forme cez moč do 12 hodín.

Linearita/nelinearita

Medzi hodnotami AUC_{0-inf} 5-ALA a rôznymi perorálne podanými dávkami tohto lieku je proporcionálna závislosť od podanej dávky.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika 5-ALA u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola skúmaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli uskutočnené štandardné experimenty na farmakologickú bezpečnosť na myšiach, potkanoch a psoch s ochranou pred svetlom. Podávanie 5-ALA nemá vplyv na funkciu zažívacieho ústrojenstva ani centrálnej nervovej sústavy. Nemožno vylúčiť malé zvýšenie salurézy.

Jedno podanie vysokých dávok 5-ALA myšiam alebo potkanom vedie k nešpecifickým nálezom intolerancie bez makroskopických abnormalít alebo príznakov následnej toxicity. Uskutočnené štúdie toxicity s opakovanými dávkami na potkanoch a psoch preukázali nepriaznivé reakcie závislé od dávky, ovplyvňujúce zmeny v histológii žľčovodu (nereverzibilné v priebehu 14-denného obdobia zotavenia), prechodné zvýšenie transamináz, LDH, celkového bilirubínu, celkového cholesterolu, kreatinínu, močoviny a vracanie (iba u psov). Pri vyšších dávkach dochádzalo k príznakom systémovej toxicity (srdcovocievne a respiračné parametre) u anestézovaného psa: pri 45 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne bolo zaznamenané malé zníženie periférneho arteriálneho krvného tlaku a systolického ľavého ventrikulárneho tlaku. Päť minút po podaní boli znova dosiahnuté východiskové hodnoty. Predpokladá sa, že srdcovocievne účinky súvisia s intravenóznou cestou podania.

Fototoxicita pozorovaná po terapii 5-ALA *in vitro* a *in vivo* zrejme úzko súvisí s dávkovo a časovo závislou indukciou syntézy PPIX v ožarovaných bunkách alebo tkanivách. Pozoruje sa aj deštrukcia mazových buniek, lokálna epidermálna nekróza s prechodným akútnym zápalom a difúzne reaktívne zmeny v keratinocytoch a taktiež prechodný sekundárny edém a zápal dermy. Pokožka vystavená svetlu sa úplne zotavila, okrem trvalého zníženia počtu vlasových folikulov. Z tohto dôvodu sa počas 24 hodín po podaní tohto lieku odporúčajú všeobecné opatrenia na ochranu očí a pokožky pred svetlom najmenej.

Hoci sa kľúčové štúdie reprodukčného a vývojového správania 5-ALA neuskutočnili, možno prijať záver, že 5-ALA indukoval syntézu porfyrínu, ktorá u embryí myší, potkanov a kurčiat môže viesť k embryotoxickému aktivite iba pod podmienkou priameho súčasného pôsobenia svetla. Tento liek sa nemá z tohto dôvodu podávať gravidným ženám. Terapia potkanov nadmernými jednorazovými dávkami 5-ALA reverzibilne zhoršovala fertilitu samcov počas dvoch týždňov po podaní dávky.

Väčšina štúdií genotoxicity uskutočnených v tme neodhalila žiadny genotoxický potenciál 5-ALA. Táto látka potenciálne indukuje fotogenotoxicitu po následnom ožarovaní alebo po pôsobení svetla, ktorá očividne súvisí s indukciou syntézy porfyrínu. Neboli uskutočnené dlhodobé štúdie karcinogenity *in vivo*. S ohľadom na terapeutickú indikáciu by však jednorazová perorálna terapia s 5-ALA nemala byť spojená so žiadnym závažným potenciálnym rizikom karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená fľaša

3 roky.

Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok je fyzikálne a chemicky stabilný 24 hodín pri 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajú v vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná fľaša zo skla typu I s gumovou zátkou obsahujúca 1,5 g prášku na rekonštitúciu v 50 ml pitnej vody.

Veľkosti balení: 1, 2 a 10 fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Perorálny roztok sa pripravuje rozpustením celého obsahu prášku z jednej fľaše v 50 ml pitnej vody. Jedna fľaša Gliolanu 30 mg/ml prášku na perorálny roztok rekonštituovaná v 50 ml pitnej vody zodpovedá celkovej dávke 1 500 mg hydrochloridu kyseliny 5-aminolevulovej (5-ALA HCl). Rekonštituovaný roztok je číra a bezfarebná až mierne žltkastá tekutina.

Giolan je určený len na jedno použitie a akýkoľvek obsah zostávajúci po prvom použití sa musí zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/413/001–003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. september 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. august 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

24/03/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.