

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Gliolan 30 mg/ml prašek za peroralno raztopino

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenica vsebuje 1,17 g 5-aminolevulinske kisline (5-ALA), kar ustreza 1,5 g klorida 5-aminolevulinske kisline (5-ALA HCl).

En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 23,4 mg 5-ALA, kar ustreza 30 mg klorida 5-ALA HCl.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno raztopino

Prašek je v obliki bele do umazano bele pogače.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gliolan je indicirano za vizualizacijo malignega tkiva pri odraslih med kirurškim posegom zaradi malignega glioma (III. in IV. stopnje po SZO).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo smejo uporabljati samo nevrokirurgi z izkušnjami pri operacijah malignih gliomov in s poglobljenim znanjem funkcionalne anatomije možganov, ki so zaključili tečaj iz opravljanja kirurških posegov, vodenih s fluorescenco.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg 5-ALA HCl na kilogram telesne mase.

Skupno število steklenic, potrebnih za doseganje nameravanega odmerka za posamičnega bolnika, se lahko določi s spodnjo enačbo (zaokroženo na naslednjo polno steklenico):

$$\text{Število steklenic} = \frac{\text{Telesna masa bolnika (kg)}}{75 \text{ kg/steklenico}}$$

Količino dajanja, potrebno za doseganje nameravanega odmerka za posamičnega bolnika, se lahko izračuna s spodnjo enačbo:

$$\text{Količina dajanja (ml)} = \frac{\text{Telesna masa bolnika (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

#### *Okvara ledvic ali jeter*

Raziskav pri bolnikih s klinično pomembno jetrno ali ledvično okvaro niso opravili. Zato morate biti pri uporabi tega zdravila pri teh bolnikih previdni.

#### *Starejši*

Ni posebnih navodil za uporabo pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem organov.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Gliolan pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Raztopino je treba dati peroralno tri ure (interval 2–4 ur) pred anestezijo. Uporaba 5-ALA v drugih okoliščinah, razen v tistih, v katerih se je uporabljala v kliničnih preskušanjih, ima lahko za posledico neznan tveganje.

Če je operacija odložena za več kot 12 ur, je treba operacijo ponovno načrtovati za naslednji dan ali kasneje. 2 do 4 ure pred anestezijo se lahko vzame še en odmerek tega zdravila.

### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali porfirine;
- Akutni ali kronični znaki porfirije;
- Nosečnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Fluorescenca možganskega tkiva, ki jo sproži 5-ALA, ne daje informacij o osnovni nevrolški funkciji tkiva. Zato je treba pri resekciji fluorescirajočega tkiva temeljito pretehtati njegovo nevrolško funkcijo.

Zlasti je treba biti pozoren pri bolnikih, pri katerih je tumor v neposredni bližini območja s pomembno nevrolško funkcijo, in pri bolnikih z obstoječim fokalnim deficitom (npr. afazija, motnje vida in pareza), ki se ne izboljša pri zdravljenju s kortikosteroidi. Ugotovili so, da pri teh bolnikih resekcija, vodena s fluorescenco, poveča tveganje za kritični nevrolški primanjkljaj. Treba je vzdrževati varno razdaljo vsaj 1 centimeter od elokventnih območij korteksa ne glede na stopnjo fluorescence. Pri vseh bolnikih, ki imajo tumor v bližini območja s pomembno nevrolško funkcijo, je treba uporabiti pred- ali intraoperativne ukrepe, s katerimi se določi položaj tega območja glede na tumor in tako ohrani varno razdaljo.

Pri uporabi 5-ALA za intraoperativno vizualizacijo malignih gliomov se lahko pojavijo lažni negativni in lažni pozitivni rezultati. Ne-fluorescentno tkivo v operativnem polju pri bolnikih z gliomom ne izključuje prisotnosti tumorja. Na drugi strani lahko vidimo fluorescenco v predelih nenormalnega možganskega tkiva (na primer reaktivnih astrocitov, atipičnih celic), nekrotičnega tkiva, vnetja, infekcij (na primer glivičnih ali bakterijskih infekcij in abscesov), limfomov centralnega živčevja ali metastaz iz drugih vrst tumorjev.

Po uporabi tega zdravila bolnik 24 ur ne sme izpostavljati oči in kože virom močne svetlobe (npr. osvetlitvi za kirurške posege, neposredni sončni svetlobi ali bleščeči osvetlitvi prostorov). Treba se je izogibati sočasni uporabi drugih potencialno fototoksičnih snovi (npr. tetraciklinov, sulfonamidov, fluorokinolonov, ekstraktom hipericina) (glejte tudi poglavje 5.3).

24 ur po uporabi se je treba izogibati tudi uporabi drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil.

Pri bolnikih z obstoječo kardiovaskularno boleznijo je treba to zdravilo uporabljati previdno, saj so poročila v literaturi pokazala, da lahko pride do zmanjšanja sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, sistoličnega in diastoličnega tlaka pljučne arterije in pljučne vaskularne rezistence.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bolniki vsaj 2 tedna po uporabi zdravila Gliolan ne smejo biti izpostavljeni nobenemu fotosenzitirajočemu sredstvu.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov ali pa so ti omejeni, o uporabi 5-ALA pri nosečnicah. Nekatere študije na živalih kažejo na embriotoksično aktivnost uporabe 5-ALA in izpostavljenosti svetlobi (glejte poglavje 5.3). Zato zdravila Gliolan ne smete uporabljati pri nosečnicah.

##### Dojenje

Ni znano, ali se 5-ALA ali njen presnovek protoporfirin IX (PPIX) izloča v materino mleko. Izločanja 5-ALA ali PPIX v mleko pri živalih niso raziskovali. Dojenje je treba prekiniti v obdobju 24 ur po uporabi tega zdravila.

##### Plodnost

Ni podatkov o vplivu 5-ALA na plodnost.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben. Zdravljenje samo bo imelo učinek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so jih opazili po uporabi tega zdravila pri resekciji glioma, vodeni s fluorescenco, so razdeljeni v naslednji dve skupini:

- takojšnje reakcije, ki se pojavijo po peroralni uporabi zdravila, pred anestezijo (= neželeni učinki, značilni za učinkovino);
- kombinirani učinki 5-ALA, anestezije in resekcije tumorja (= neželeni učinki, značilni za postopek).

Najbolj resni stranski učinki vključujejo anemijo, trombocitopenijo, levkocitozo, nevrološke motnje in tromboembolijo. Pogosto opaženi stranski učinki so bruhanje, slabost in povišanje bilirubina alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, gama glutamiltransferaze in amilaze v krvi.

##### Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

##### *Neželeni učinki, značilni za učinkovino*

Srčne bolezni	Občasni:	hipotenzija
Bolezni prebavil	Občasni:	navzea
Bolezni kože in podkožja	Občasni:	občutljivostna reakcija na svetlobo, fotodermatoza

### Neželeni učinki, povezani s postopkom

Obseg in pogostnost nevroloških neželenih učinkov, povezanih s postopkom, sta odvisna od položaja tumorja na možganih in stopnje resekcije tumorskega tkiva, ki leži v elokventnih območjih možganov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti: anemija, trombocitopenija, levkocitoza
Bolezni živčevja	Pogosti: nevrološke motnje (npr. hemipareza, afazija, konvulzije, hemianopsija) Občasni: možganski edem Zelo redki: hipestezija
Srčne bolezni	Občasni: hipotenzija
Žilne bolezni	Pogosti: trombembolija
Bolezni prebavil	Pogosti: bruhanje, navzea Zelo redki: diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti: zvišan bilirubin v krvi, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana gamaglutamil-transferaza, zvišana amilaza v krvi.

### Opis izbranih neželenih učinkov

V enokračni študiji, v kateri je sodelovalo 21 zdravih moških prostovoljcev, so z neposredno izpostavljenostjo UVA-svetlobi v obdobju 24 ur po peroralni uporabi 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase lahko izzvali eritem kože. Pri 1 od 21 prostovoljcev so poročali o neželenem učinku zdravila, blagi navzei, ki je bila povezana z jemanjem zdravila.

V drugem enocentričnem preskušanju je 21 bolnikov z malignim gliomom prejelo 0,2, 2 ali 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase, čemur je sledila resekcija tumorja, vodena s fluorescenco. Edini neželeni učinek, o katerem so poročali v tem preskušanju, je bil primer blage sončne opekline pri enem bolniku, ki je prejel največji odmerek.

V preskušanju z enim krakom, v katerem je sodelovalo 36 bolnikov z malignim gliomom, so o neželenih učinkih zdravila poročali pri 4 bolnikih (blaga diareja pri enem bolniku, zmerna hipestezija pri enem bolniku, zmerna mrzlica pri enem bolniku in arterijska hipotenzija 30 minut po zaužitju 5-ALA pri enem bolniku). Vsi bolniki so prejeli zdravilo v odmerku 20 mg/kg telesne mase in vsem so opravili resekcijo, vodeno s fluorescenco. Čas sledenja je bil 28 dni.

V primerjalnem, neslepem preskušanju III. faze (MC-ALS.3/GLI) je 201 bolnik z malignim gliomom prejel 5-ALA HCl v odmerku 20 mg/kg telesne mase, med njimi pa so pri 176 bolnikih opravili resekcijo, vodeno s fluorescenco, ki ji je sledila radioterapija. Pri 173 bolnikih so opravili standardno resekcijo brez uporabe zdravila, nato pa so prejeli radioterapijo. Čas sledenja je bil vsaj 180 dni po uporabi zdravila. O neželenih učinkih, ki so vsaj morebiti povezani z uporabo zdravila, so poročali pri 2/201 bolnikov (1,0 %): blago bruhanje 48 ur po kirurškem posegu in blaga fotosenzitivnost 48 ur po kirurškem posegu v preskušanju. En bolnik je pomotoma prejel prevelik odmerek zdravila (3000 mg namesto 1580 mg). Respiratorno insuficienco, o kateri so poročali pri tem bolniku, so obravnavali s prilagoditvijo ventilacije in jo v celoti odpravili. Pri bolnikih, ki so prejeli 5-ALA, so opazili izrazitejšo prehodno zvišanje jetrnih encimov brez kliničnih simptomov. Najvišje vrednosti so se pojavile med 7. in 14. dnevom po uporabi. Opazili so zvišane ravni amilaze, skupnega bilirubina in levkocitov ter znižane ravni trombocitov in eritrocitov, vendar razlike med skupinami bolnikov niso bile statistično pomembne.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnem preskušanju so 63-letnemu bolniku z znano kardiovaskularno boleznijo pomotoma dali prevelik odmerek 5-ALA HCl (3.000 mg namesto 1.580 mg). Med kirurškim posegom je prišlo do respiratorne insuficience, ki so jo obravnavali s prilagoditvijo ventilacije. Po kirurškem posegu je imel bolnik tudi eritem obraza. Izjavili so, da je bil bolnik bolj izpostavljen svetlobi, kot je bilo dovoljeno v preskušanju. Respiratorna insuficienca in eritem sta bila popolnoma odpravljena.

Ob prevelikem odmerjanju je treba po potrebi uporabiti podporne ukrepe, vključno z zadostno zaščito pred viri močne svetlobe (npr. neposredna sončna svetloba).

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, pripravki za fotodinamično terapijo, oznaka ATC: L01XD04.

#### Mehanizem delovanja

5-ALA je naravni biokemijski prekursor hema, ki se presnavlja v nizu encimskih reakcij v fluorescenčne porfirine, zlasti PPIX. Sintezo 5-ALA regulira znotrajcelični prosti hem prek mehanizma negativne povratne zanke. S prekomerno uporabo eksogenega 5-ALA se izognemo negativnemu povratnemu nadzoru, v ciljnim tkivu pa se pojavi kopičenje PPIX. Ob prisotnosti vidne svetlobe, se lahko v določenih ciljnih tkivih za fotodinamično diagnozo uporabi fluorescenca PPIX (fotodinamični učinek).

#### Farmakodinamični učinki

Sistemska uporaba 5-ALA povzroči čezmerno presnovo celičnega porfirina ter kopičenje PPIX v različnih epitelijskih in tumorskih tkivih. Pokazali so, da se v tkivu malignega glioma (III. in IV. stopnje po SZO, npr. glioblastom, gliosarkom ali anaplastični astroцитom) tudi sintetizirajo in kopičijo porfirini kot odziv na uporabo 5-ALA. Koncentracija PPIX je v beli možganovini bistveno manjša kakor v skorji in tumorju. Koncentracija je lahko povečana tudi v tkivu, ki obkroža tumor, in v normalnih možganih. Vendar pa je nastanek PPIX, ki ga sproži 5-ALA, bistveno večji v malignem tkivu kakor v normalnem možganskem tkivu.

V nasprotju s tem, pri tumorjih nizke stopnje (I. in II. stopnje po SZO, npr. oligodendrogliomih) po uporabi učinkovine ni mogoče opaziti fluorescence. Meduloblastomi ali zasevkih v možganih so pokazali nedosledne rezultate ali pa fluorescence ni.

Pojav kopičenja PPIX v malignih gliomih III. in IV. stopnje po SZO je mogoče pojasniti z večjim privzemom 5-ALA v tumorsko tkivo ali s spremenjeno ekspresijo ali delovanjem encimov (npr. ferokelataze), ki sodelujejo pri biosintezi hemoglobina v tumorskih celicah. Med razlagami za večji privzem 5-ALA so prekinjena krvno-možganska pregrada, povečana neovaskularizacija in čezmerna ekspresija membranskih transportnih proteinov v tkivu glioma.

Po ekscitaciji z modro svetlobo ( $\lambda = 400\text{--}410\text{ nm}$ ) je PPIX močno fluorescenčen (vrh je pri  $\lambda = 635\text{ nm}$ ) in ga je po ustreznih modifikacijah mogoče videti s standardnim nevrokirurškim mikroskopom.

Oddajanje fluorescenčne svetlobe se lahko razvrsti kot intenzivna (enakomerna) rdeča fluorescena (ustreza vitalnemu, solidnemu tkivu tumorja) in blede rožnata fluorescena (ustreza infiltrirajočim tumorskim celicam), medtem ko normalno možgansko tkivo, v katerem ni povečanih ravni PPIX, odbija vijoličasto-modro barvo in je videti modro.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V preskušanju I./II. faze, v katerem je sodelovalo 21 bolnikov, so določili razmerje med odmerkom in stopnjo ter kakovostjo fluorescence v sredici tumorja. Večji odmerki 5-ALA so krepili kakovost in stopnjo fluorescence sredice tumorja v primerjavi z demarkacijo sredice tumorja pod standardno belo osvetlitvijo na enakomeren, nepadajoč način. Ugotovili so, da je največji odmerek (20 mg/kg telesne mase) najučinkovitejši.

Ugotovili so pozitivno napovedno vrednost fluorescence tkiva 84,8 % (90 % IZ: 70,7–93,8 %). To vrednost so opredelili kot odstotek bolnikov s pozitivno identifikacijo tumorskih celic pri vseh biopsijah, opravljenih na območju šibke in močne fluorescence. Pozitivna napovedna vrednost močne fluorescence je bila večja (100,0 %; 90 % IZ: 91,1–100,0 %) od pozitivne napovedne vrednosti šibke fluorescence (83,3 %; 90 % IZ: 68,1–93,2 %). Rezultati temeljijo na preskušanju II. faze, v katerem je sodelovalo 33 bolnikov, ki so prejeli 5-ALA HCl v odmerku 20 mg/kg telesne mase.

Nastalo fluorescenco so uporabili kot intraoperativni označevalec za tkivo malignega glioma, da bi tako izboljšali kirurško resekcijo teh tumorjev.

V preskušanju III. faze, v katerem je sodelovalo 349 bolnikov, pri katerih so sumili maligni gliom, primernih za popolno resekcijo tumorja z okrepljenim kontrastom, so naključno razporedili v skupino, pri kateri so opravili resekcijo, vodeno s fluorescenco, po uporabi 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase, ali v skupino, pri kateri so opravili običajno resekcijo pod belo svetlobo. Tumor z okrepljenim kontrastom so uspešno odstranili pri 64 % bolnikov v poskusni skupini in pri 38 % bolnikov v kontrolni skupini ( $p < 0,0001$ ).

Ob obisku šest mesecev po resekciji tumorja je bilo živih in brez napredovanja bolezni 20,5 % bolnikov, ki so prejeli 5-ALA, in 11 % bolnikov, pri katerih so opravili standardni kirurški poseg. Razlika je bila pri testu hi-kvadrat statistično pomembna ( $p = 0,015$ ).

V tej študiji niso opazili povečanega skupnega preživetja, vendar preskušanje ni bilo oblikovano za določanje te razlike.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Splošne značilnosti

Zdravilo je dobro topno v vodnih raztopinah. Po zaužitju 5-ALA ni fluorescenčna, vendar jo privzame tumorsko tkivo (glejte poglavje 5.1), kjer se znotraj celic presnavlja v fluorescenčne porfirine, predvsem PPIX.

### Absorpcija

5-ALA v obliki raztopine, ki jo bolniki spišejo, se hitro in popolno absorbira, največje koncentracije 5-ALA v plazmi pa so dosežene 0,5 do 2 uri po peroralni uporabi odmerka 20 mg/kg telesne mase. Koncentracije v plazmi se vrnejo na izhodiščne vrednosti 24 ur po zaužitju peroralnega odmerka 20 mg/kg telesne mase. Vpliva hrane niso raziskovali, ker se to zdravilo na splošno uporablja na prazen želodec pred indukcijo anestezije.

### Porazdelitev in biotransformacija

5-ALA privzamejo predvsem jetra, ledvice, endoteliji in koža ter maligni gliomi (III. in IV. stopnje po SZO), kjer se presnavljajo v fluorescenčni PPIX. Največja koncentracija PPIX v plazmi je dosežena štiri ure po peroralni uporabi 20 mg 5-ALA HCl/kg telesne mase. Koncentracije PPIX v plazmi v naslednjih 20 urah hitro padajo, 48 ur po uporabi pa jih ni mogoče več določiti. Pri priporočenem peroralnem odmerku 20 mg/kg telesne mase je razmerje fluorescence tumorja in normalnega možganskega tkiva po navadi veliko in vsaj še 9 ur ponuja jasen kontrast za vizualno percepcijo tumorskega tkiva pod vijoličasto-modro svetlobo.

Poleg tumorskega tkiva so poročali tudi o rahli fluorescenci horoidnega plexusa. 5-ALA privzamejo in presnavljajo v PPIX tudi druga tkiva, npr. jetra, ledvica ali koža (glejte poglavje 4.4). Stopnja vezave 5-ALA na beljakovine v plazmi ni znana.

### Izločanje

5-ALA se izloča hitro, končni razpolovni čas pa je 1 do 3 ure. Približno 30 % peroralno zaužitega odmerka 20 mg/kg telesne mase se v 12 urah izloči nespremenjenega v urinu.

### Linearnost/Nelinearnost

Vrednosti  $AUC_{0-inf}$  5-ALA so sorazmerne z različnimi peroralnimi odmerki tega zdravila.

### Ledvična ali jetrna okvara

Farmakokinetike 5-ALA pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso raziskovali.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri miših, podganah in psih so izvedli standardne farmakološke poskuse pod zaščito pred svetlobo. Uporaba 5-ALA ne vpliva na delovanje prebavil in živčevja. Rahlega povečanja količine natrija v urinu ni mogoče izključiti.

Enkratna uporaba velikih odmerkov 5-ALA pri miših in podganah povzroči nespecifično intoleranco brez makroskopskih abnormalnosti ali znakov zapoznele toksičnosti. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih so pokazale od odmerka odvisne neželene reakcije v histologiji, ki so vplivale na spremembe histologije žolčevoda (ireverzibilne v 14-dnevnem obdobju okrevanja), prehodno zvišanje transaminaz, LDH, skupnega bilirubina, skupnega holesterola, kreatinina in sečnine ter povečano bruhanje (samo pri psih). Znaki sistemske toksičnosti (kardiovaskularni in respiratorni parametri) so se pojavili pri večjih odmerkih pri anesteziranih psih: pri intravenskem odmerku 45 mg/kg telesne mase so opazili rahlo povečanje perifernega arterijskega krvnega tlaka in sistoličnega tlaka levega ventrikla. Pet minut po odmerjanju so bile znova dosežene izhodiščne vrednosti. Menijo, da so ti kardiovaskularni učinki povezani z intravensko potjo uporabe.

Fototoksičnost, ki so jo opazili po uporabi 5-ALA *in vitro* in *in vivo*, je očitno tesno povezana z indukcijo sinteze PPIX, odvisne od odmerka in časa, v obsevanih celicah in tkivih. Opazili so razpad celic lojnih žlez, fokalno epidermalno nekrozo s prehodnim akutnim vnetjem in difuznimi reaktivnimi spremembami keratinocitov ter prehodni sekundarni edem in vnetje usnjice. Koža, izpostavljena svetlobi, je popolnoma obnovljena, razen persistirajočega zmanjšanja števila lasnih mešičkov. Temu ustrezno so priporočeni splošni ukrepi za zaščito pred svetlobo vsaj 24 ur po uporabi tega zdravila.



Čeprav ključnih študij o vplivu 5-ALA na razmnoževanje in razvoj niso opravili, je mogoče sklepati, da sinteza porfirina, ki jo spodbuja 5-ALA, lahko povzroči embriotoksičnost pri mišjih, podganjih in piščančjih embriih samo pri sočasnem neposrednem izpostavljanju svetlobi. To zdravilo se zato ne sme uporabljati pri nosečnicah. Uporaba prevelikih enkratnih odmerkov 5-ALA pri podganah je reverzibilno okvarila plodnost samcev v obdobju dveh tednov po odmerjanju.

Večina študij genotoksičnosti, opravljenih v temi, ni pokazala genotoksičnega potenciala 5-ALA. Ta spojina lahko potencialno povzroči fotogenotoksične učinke po naknadnem obsevanju ali izpostavljanju svetlobi, kar je očitno povezano s sprožanjem sinteze porfirina. Dolgoročnih študij kancerogenosti *in vivo* niso opravili. Vendar pa, glede na terapevtske indikacije, enkratna peroralna uporaba 5-ALA verjetno ni povezana s kakršnim koli resnim potencialnim kancerogenim tveganjem.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta steklenica

3 leta

#### Pripravljena raztopina

Pripravljena raztopina je fizikalno in kemijsko stabilna 24 ur pri 25 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Brezbarvna steklena steklenica vrste I z zamaškom iz butilne gume ki vsebuje 1.5 g praška za rekonstitucijo v 50 ml pitne vode.

Velikosti pakiranja: 1, 2 in 10 steklenic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Peroralna raztopina se pripravi z raztapljanjem praška iz ene steklenice v 50 ml pitne vode. Ena steklenica zdravila Gliolan 30 mg/ml prašek za peroralno raztopino, rekonstituiran v 50 ml pitne vode, ustreza skupnemu odmerku 1500 mg klorida 5-aminolevulinske kisline (5-ALA HCl). Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

Zdravilo Gliolan je namenjeno izključno za enkratno uporabo, preostalo vsebino je potrebno po prvi uporabi zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/413/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 7. september 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 30. avgust 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10/08/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.