

**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.

### *Pediatričná 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**

- Precitlivenosť 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 opatrnosť 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 opatrnosťou, 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 dojčiacie 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 žľových 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 pečenevých 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](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://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. Ovplynené 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 podliehajúci 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<sub>0-inf</sub> 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-dňového 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 uchovávajúte vo 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**

10/08/2022

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