

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliolan 30 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka zawiera 1,17 g kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA), w postaci 1,5 g chlorowodoru kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA HCl).

Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 23,4 mg kwasu 5-ALA, co odpowiada 30 mg 5-ALA HCl.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Proszek ma postać białego lub białawego brykietu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gliolan jest wskazany u dorosłych do wizualizacji tkanek złośliwych podczas zabiegu chirurgicznego glejaka złośliwego (stopień III i IV według klasyfikacji WHO).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do stosowania przez doświadczonych neurochirurgów posiadających wiedzę w zakresie operacji złośliwych glejaków i dokładną wiedzę w zakresie anatomii czynnościowej mózgu, którzy ukończyli kurs chirurgii wspomaganą fluorescencją.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 20 mg 5-ALA HCl na kilogram masy ciała.

Łączną liczbę butelek niezbędnych do uzyskania zamierzonej dawki u każdego pacjenta można ustalić, korzystając z poniższego równania (w zaokrągleniu w górę do najbliższej całej butelki):

$$\text{Liczba butelek} = \frac{\text{Masa ciała pacjenta (kg)}}{75 \text{ kg/butelkę}}$$

Objętość podania niezbędną do uzyskania zamierzonej dawki u każdego pacjenta można obliczyć, korzystając z poniższego równania:

$$\text{Objętość podania (ml)} = \frac{\text{Masa ciała pacjenta (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie prowadzono żadnych badań z udziałem pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami wątroby lub nerek. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u takich pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych instrukcji stosowania u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością narządów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gliolan u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Roztwór należy podawać doustnie na trzy godziny (zakres 2-4 godzin) przed znieczuleniem. Stosowanie 5-ALA w warunkach innych niż stosowane w badaniach klinicznych wiąże się z nieznanym ryzykiem.

W przypadku opóźnienia operacji o ponad 12 godzin należy wyznaczyć jej nowy termin na następny dzień lub później. Kolejną dawkę tego produktu leczniczego można przyjąć na 2-4 godziny przed znieczuleniem.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub porfiryny.
- Ostre lub przewlekłe postaci porfirii.
- Ciąża (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fluorescencja tkanek mózgu wywołana 5-ALA nie dostarcza informacji na temat zasadniczej czynności neurologicznej mózgu. Dlatego też należy dokładnie rozważyć resekcję fluoryzujących tkanek w odniesieniu do czynności neurologicznej tych tkanek.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z guzem w bezpośrednim sąsiedztwie ośrodków ważnych czynności neurologicznych i istniejących wcześniej ognisk ubytków (np. afazja, zaburzenia wzroku i niedowład), które nie mogą być złagodzone za pomocą leczenia kortykosteroidami. Stwierdzono, że zabiegi resekcji wspomagane fluorescencją u takich pacjentów zwiększają ryzyko wystąpienia krytycznych ubytków neurologicznych. Należy zachować bezpieczną odległość od obszarów kory czynnościowo ważnych (elokwentnych) i struktur podkorowych wynoszącą przynajmniej 1 cm niezależnie od natężenia fluorescencji.

U wszystkich pacjentów z guzem w pobliżu ośrodków ważnych czynności neurologicznych należy stosować metody przedoperacyjne lub okołoperacyjne w celu zlokalizowania takiego miejsca względem guza, w celu zachowania bezpiecznej odległości.

Możliwe jest wystąpienie fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich wyników śródoperacyjnej wizualizacji glejaka złośliwego w przypadku stosowania 5-ALA. Występowanie niefluoryzujących tkanek w polu operacyjnym nie wyklucza obecności guza u pacjentów z glejakiem. Z drugiej strony możliwe jest zaobserwowanie fluorescencji w miejscach występowania nieprawidłowej tkanki mózgu (takich jak reaktywne astrocyty, atypowe komórki), tkanki martwiczej, zapalenia, zakażeń (np. zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych i ropni), chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego bądź przerzutów innych rodzajów nowotworów.

Po podaniu leku przez 24 godziny należy unikać ekspozycji oczu i skóry na silne źródła światła (np. oświetlenie podczas operacji, bezpośrednie światło słoneczne lub silne światło punktowe w pomieszczeniach).

Należy unikać jednoczesnego podawania z innymi potencjalnie fototoksycznymi substancjami (np. tetracykliny, sulfonamidy, fluorochinolony, wyciągi hiperycyny) (patrz również punkt 5.3).

W ciągu 24 godzin po podaniu należy unikać stosowania innych leków potencjalnie toksycznych dla wątroby.

U pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową lek należy stosować ostrożnie, ponieważ doniesienia w piśmiennictwie wykazały zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w tętnicy płucnej oraz oporu naczyń płucnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pacjenci nie powinni być narażeni na żaden środek fotouczulający przez okres do 2 tygodni po podaniu produktu Gliolan.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania 5-ALA u kobiet w okresie ciąży. Ograniczone badania na zwierzętach sugerują działanie embriotoksyczne 5-ALA w połączeniu z ekspozycją na światło (patrz punkt 5.3). W związku z tym produktu Gliolan nie należy stosować podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy 5-ALA lub jego metabolit protoporfiryna IX (PPIX) przenikają do mleka ludzkiego. Wydzielania 5-ALA lub PPIX do mleka nie badano na zwierzętach. Po podaniu tego leku karmienie piersią należy przerwać na 24 godziny.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu 5-ALA na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy, ponieważ samo leczenie ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu tego leku do resekcji glejaków wspomaganą fluorescencją podzielono na dwie poniższe kategorie:

- reakcje występujące natychmiast po podaniu doustnym leku przed znieczuleniem (= działania niepożądane typowe dla substancji czynnej)
- wspólne działania 5-ALA, znieczulenia i resekcji guza (= działania niepożądane typowe dla zabiegu)

Najcięższe działania niepożądane obejmują niedokrwistość, trombocytopenię, leukocytozę, zaburzenia neurologiczne i powikłania zakrzepowo-zatorowe. Inne często obserwowane działania niepożądane to wymioty, nudności i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma glutamylotransferazy i amylazy we krwi.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane typowe dla substancji:

Zaburzenia serca	Niezbyt często: niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: reakcja nadwrażliwości na światło, fotodermatoza

Działania niepożądane związane z zabiegiem

Zakres i częstość występowania neurologicznych działań niepożądanych związanych z zabiegiem zależą od umiejscowienia guza mózgu i stopnia resekcji tkanki guza leżącej w okolicach czynnościowo ważnych (elokwentnych) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: niedokrwistość, trombocytopenia, leukocytoza
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zaburzenia neurologiczne (np. niedowład połowiczny, afazja, drgawki, hemianopsja) Niezbyt często: obrzęk mózgu Bardzo rzadko: niedoczulica
Zaburzenia serca	Niezbyt często: niedociśnienie
Zaburzenia naczyniowe	Często: powikłanie zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: wymioty, nudności Bardzo rzadko: biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu jednoramiennym z udziałem 21 zdrowych ochotników płci męskiej rumień skórny można było wywołać bezpośrednią ekspozycją na promieniowanie UVA do 24 godzin po doustnym podaniu 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg mc. Działanie niepożądane w postaci nudności o łagodnym nasileniu zgłaszano u 1 na 21 ochotników.

Podczas innego jednośrodkowego badania 21 pacjentom ze złośliwymi glejakami podano 5-ALA HCl w dawce 0,2, 2 lub 20 mg/kg masy ciała, po czym wykonano resekcję guza wspomaganą fluorescencją. Jedynym działaniem niepożądanim zgłoszonym podczas tego badania było łagodne oparzenie słoneczne u pacjenta, który otrzymał największą dawkę leku.

W badaniu jednoramiennym obejmującym 36 pacjentów ze złośliwymi glejakami działania niepożądane zgłoszono u 4 pacjentów (łagodna biegunka u jednego pacjenta, łagodna niedoczulica u innego pacjenta, łagodne dreszcze u innego pacjenta i niedociśnienie tętnicze 30 minut po podaniu 5-ALA u innego pacjenta). Wszystkim pacjentom podano lek w dawce 20 mg/kg masy ciała. i wykonano resekcję wspomaganą fluorescencją. Okres kontroli wynosił 28 dni.

Podczas porównawczego, otwartego badania III fazy (MC-ALS.3/GLI) 201 pacjentom ze złośliwym glejakiem podano 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg masy ciała. i u 176 z tych pacjentów przeprowadzono resekcję złośliwych glejaków wspomaganą fluorescencją, po której przeprowadzono radioterapię. Standardowej resekcji bez podawania leku poddano 173 pacjentów, a następnie przeprowadzono radioterapię. Okres kontroli obejmował przynajmniej 180 dni po podaniu leku. Działania niepożądane, które mogły być związane z lekiem, zgłoszono u 2/201 (1,0%) pacjentów: łagodne wymioty 48 godzin po zabiegu i łagodna nadwrażliwość na światło 48 godzin po wykonaniu zabiegu w prowadzonym badaniu. U innego pacjenta przypadkowo przedawkowano lek (3000 mg

zamiast 1580 mg). Niewydolność oddechowa obserwowana u pacjenta była leczona za pomocą dostosowania wspomagania oddychania i całkowicie ustąpiła. U pacjentów, którzy otrzymali 5-ALA obserwowano zwiększony przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych bez klinicznych objawów. Wartości maksymalne wystąpiły między 7 i 14 dniem po podaniu. Obserwowano zwiększone stężenia amylazy, całkowitej bilirubiny i liczby leukocytów przy zmniejszeniu liczby trombocytów i erytrocytów, chociaż różnice między leczonymi grupami nie były statystycznie znamienne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Podczas badania klinicznego 63-letni pacjent z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej przypadkowo otrzymał za dużą dawkę 5-ALA HCl (3000 mg zamiast 1580 mg). Podczas zabiegu wystąpiła u niego niewydolność oddechowa, w związku z którą zastosowano wspomaganie oddychania. Po zabiegu u pacjenta występował rumień twarzy. Stwierdzono, że pacjent był narażony na światło powyżej dopuszczalnego zakresu. Niewydolność oddechowa i rumień całkowicie ustąpiły.

W przypadku przedawkowania należy w razie konieczności stosować środki wspomagające, obejmujące między innymi dostateczną ochronę przed źródłami silnego światła (np. bezpośrednie promienie słoneczne).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, substancje stosowane w terapii fotodynamicznej, kod ATC: L01XD04

Mechanizm działania

5-ALA jest naturalnym biochemicznym prekursorem hemu, który jest metabolizowany podczas szeregu reakcji enzymatycznych do fluoryzujących porfiryn, szczególnie PPIX. Synteza 5-ALA jest regulowana przez wewnątrzkomórkową kumulację wolnego hemu za pośrednictwem negatywnego sprzężenia zwrotnego. Podawanie nadmiernej ilości obcego 5-ALA pozwala uniknąć kontroli negatywnego sprzężenia i w docelowej tkance następuje kumulacja PPIX. W obecności światła widzialnego fluorescencja PPIX (efekt fotodynamiczny) w określonych tkankach docelowych może być wykorzystana w diagnozowaniu fotodynamicznym.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie układowe 5-ALA powoduje przeładowanie metabolizmu komórkowego porfiryn i kumulację PPIX w różnych nabłonkach i tkankach nowotworu złośliwego. Ponadto wykazano, że tkanki glejaka złośliwego (stopień III i IV w klasyfikacji WHO, np. glejak wielopostaciowy, glejakomięsak lub gwiaździak anaplastyczny) syntetyzują i kumulują porfiryny w odpowiedzi na podanie 5-ALA. Stężenie PPIX jest znacznie mniejsze w istocie białej niż w korze i guzie. Tkanki otaczające guz i

zdrowe tkanki mózgu również mogą kumulować lek. Jednak tworzenie PPIX wywołane przez 5-ALA jest znacznie większe w tkankach złośliwych niż w zdrowych tkankach mózgu.

Dla odróżnienia w guzach o małej złośliwości (stopień I i II według klasyfikacji WHO, np. skąpodrzewiak) fluorescencja nie pojawia się po podaniu substancji czynnej. Rdzeniaki lub przerzuty do mózgu wykazywały niespójne wyniki lub brak fluorescencji.

Zjawisko kumulacji PPIX w glejakiach złośliwych III i IV stopnia według klasyfikacji WHO można tłumaczyć większym wychwytem 5-ALA do tkanek guza lub zmianą wzoru ekspresji lub aktywności enzymu (np. ferrochelataza) uczestniczącego w biosyntezie hemoglobiny w komórkach guza. Wyjaśnienie większego wychwytu 5-ALA obejmuje przerwanie bariery krew-mózg, zwiększoną neowaskularyzację i nadekspresję transportu błonowego w tkankach glejaka.

Po wzbudzeniu światłem niebieskim ($\lambda = 400-410$ nm) następuje silna fluorescencja PPIX (maksymalnie przy $\lambda = 635$ nm), która może być widoczna po odpowiednim przystosowaniu standardowego mikroskopu neurochirurgicznego.

Emisja fluorescencji może być określona jako intensywne (lita) fluorescencja czerwona (odpowiadająca żywym, litym tkankom guza) i słaba fluorescencja różowa (odpowiadająca infiltracji komórek guza), natomiast zdrowe tkanki mózgu niezawierające podwyższonego stężenia PPIX odbijają światło fioletowo-niebieskie i są widoczne jako niebieskie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas badania I/II fazy z udziałem 21 pacjentów stwierdzono związek dawka-skuteczność istniejący pomiędzy stężeniem dawki a zakresem i jakością fluorescencji w rdzeniu guza: większe dawki 5-ALA poprawiały jakość i zakres fluorescencji rdzenia guza w porównaniu do jednostajnego i niezmiennego obrazu demarkacji guza w zwykłym świetle białym. Wykazano, że najbardziej skuteczną dawką jest największa dawka (20 mg/kg m.c.).

Stwierdzono dodatnią przewidywalną wartość fluorescencji tkanek wynoszącą 84,8% (90% CI: 70,7%-93,8%). Taka wartość została określona jako odsetek pacjentów z pozytywną identyfikacją komórek guza we wszystkich biopsjach pobranych z obszarów słabej i silnej fluorescencji. Dodatnia przewidywalna wartość silnej fluorescencji tkanek była wyższa (100,0%; 90% CI: 91,1%-100%) niż wartość słabej fluorescencji (83,3%; 90% CI: 68,1%-93,2%). Wyniki oparto na podstawie badania II fazy z udziałem 33 pacjentów otrzymujących 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg m.c.

Powstałą fluorescencję wykorzystano jako okołooperacyjny znacznik złośliwych tkanek glejaka mając na celu poprawę resekcji operacyjnej takich guzów.

Podczas badania III fazy 349 pacjentów, z podejrzeniem złośliwego glejaka nadającego się do doszczętej resekcji metodą wzmocnienia kontrastowego, randomizowano do resekcji wspomaganą fluorescencją po podaniu 5-ALA HCl w dawce 20 mg/kg mc. lub do konwencjonalnej resekcji w białym świetle. Resekcję wzmocnioną kontrastem guza wykonano u 64% pacjentów w grupie doświadczalnej w porównaniu do 38 % w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$).

Podczas wizyty po upływie sześciu miesięcy od resekcji guza, przeżyło bez progresji 20,5% pacjentów, którzy otrzymali 5-ALA i 11 % pacjentów poddanych standardowej operacji. Różnica oceniona za pomocą testu chi-kwadrat była znamienna statystycznie ($p = 0,015$).

Nie obserwowano znacznego wzrostu ogólnego przeżycia podczas tego badania, jednak nie było ono prowadzone w celu wykrycia takiej różnicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Lek wykazuje dobrą rozpuszczalność w roztworach wodnych. Po połknięciu sam kwas 5-ALA nie jest fluorescencyjny, lecz jest wchłaniany przez tkanki guza (patrz punkt 5.1) i metabolizowany wewnątrzkomórkowo do fluorescencyjnych porfiryn, głównie PPIX.

Wchłanianie

5-ALA jako roztwór do picia jest szybko i całkowicie wchłaniany osiągając maksymalne stężenia 5-ALA w osoczu po 0,5–2 godzinach po podaniu doustnym w dawce 20 mg/kg m.c. Stężenie w osoczu powraca do wartości początkowych po 24 godzinach po podaniu doustnym dawki 20 mg/kg m.c. Nie badano wpływu pokarmu na wchłanianie, ponieważ lek jest podawany głównie na czczo przed indukcją znieczulenia.

Dystrybucja i metabolizm

5-ALA jest preferencyjnie wychwytywany przez wątrobę, nerki, nabłonek oraz glejaki złośliwe (stopień III i IV w klasyfikacji WHO) i metabolizowany do fluoryzującej PPIX. Maksymalne stężenie PPIX w osoczu jest osiągane po czterech godzinach po podaniu doustnym dawki 5-ALA HCl 20 mg/kg m.c. Stężenia PPIX w osoczu gwałtownie obniżają się podczas kolejnych 20 godzin i są niewykrywalne po 48 godzinach po podaniu. Po podaniu zalecanej dawki 20 mg/kg m.c. różnica fluorescencji guza w porównaniu do zdrowej tkanki mózgu jest zwykle duża i oferuje wyraźny kontrast uwidaczniający tkanki guza w świetle fioletowo-niebieskim przez przynajmniej 9 godzin.

Oprócz tkanek guza zgłaszano słabą fluorescencję splotu naczyniówkowego. Ponadto 5-ALA jest wchłaniany i metabolizowany do PPIX przez inne tkanki np. wątrobę, nerki lub skórę (patrz punkt 4.4). Wiązanie 5-ALA z białkami osocza nie jest znane.

Eliminacja

5-ALA jest eliminowany szybko z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 1-3 godzin. Około 30% podanej doustnie dawki 20 mg/kg m.c. jest wydalane w niezmienionej postaci w moczu w ciągu 12 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Wartości $AUC_{0-\infty}$ 5-ALA są proporcjonalne do różnych wielkości dawek leku podawanych doustnie.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano farmakokinetyki 5-ALA u pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono standardowe badania farmakologiczne z ochroną przed światłem na myszach, szczurach i psach. Podanie 5-ALA nie wpływa na czynności przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia wydalania sodu z moczem.

Pojedyncze podanie dużych dawek 5-ALA u myszy lub szczurów prowadziło do nieswoistych stwierdzeń nietolerancji bez nieprawidłowości w obrazie makroskopowym lub objawów opóźnionych działań toksycznych. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów wykazały działania niepożądane proporcjonalne do wielkości dawki wpływające na zmiany histologiczne dróg żółciowych (nieodwracalne w ciągu 14 dniowego okresu rekonwalescencji), przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, LDH, stężenia całkowitej bilirubiny, całkowitego cholesterolu, kreatyniny, mocznika i wymioty (tylko u psów). Objawy toksyczności układowej (parametry sercowo-naczyniowe i oddechowe) występowały po podaniu większych dawek u znieczulonych psów: po podaniu dożylnym dawki 45 mg/kg m.c. odnotowano nieznaczne obniżenie ciśnienia krwi w tętnicach obwodowych i ciśnienia skurczowego lewej komory. Pięć minut po podaniu wartości początkowe zostały ponownie osiągnięte. Obserwowane działanie sercowo-naczyniowe uważa się za związane z dożylną drogą podania.

Fototoksyczność obserwowana po podaniu 5-ALA *in vitro* i *in vivo* jest wyraźnie ściśle związana z indukcją syntezy PPIX proporcjonalną do dawki i czasu w naświetlanych komórkach lub tkankach. Obserwowano zniszczenie komórek łojowych, martwicę ogniskową naskórka i rozlane zmiany odczynowe w keratynocytach oraz przemijający wtórny obrzęk i stan zapalny skóry właściwej. Skóra narażona na światło całkowicie się wygoiła oprócz trwałego zmniejszenia liczby mieszków włosowych. W związku z tym zaleca się stosowanie ogólnych środków ochrony przed światłem przynajmniej przez 24 godziny po podaniu leku.

Chociaż nie prowadzono zasadniczych badań nad wpływem 5-ALA na reprodukcję i rozwój płodu, można zakładać, że synteza porfiryny wywołana przez 5-ALA może prowadzić do działania embriotoksycznego u zarodków myszy, szczurów i kurcząt tylko w warunkach jednoczesnej bezpośredniej ekspozycji na światło. Dlatego też leku nie należy podawać kobietom w ciąży. Podawanie jednorazowych dużych dawek 5-ALA u szczurów prowadziło do odwracalnej bezpłodności u samców przez dwa tygodnie po podaniu.

Większość badań genotoksyczności prowadzonych w ciemności nie wykazywała genotoksycznego działania 5-ALA. Związek potencjalnie prowadzi do fototoksyczności po napromieniowaniu lub ekspozycji na światło, co oczywiście wiąże się ze wzbudzeniem syntezy porfiryny. Nie prowadzono długoterminowych badań *in vivo* działania rakotwórczego. Jednak biorąc pod uwagę wskazanie terapeutyczne jednorazowe podanie doustne 5-ALA nie może wiązać się z poważnym potencjalnym ryzykiem działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta butelka

4 lata.

Roztwór po rekonstytucji

Odtworzony roztwór zachowuje stabilność fizyczno-chemiczną w temperaturze 25°C przez 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna butelka ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej zawierająca 1,5 g proszku do rekonstytucji w 50 ml wody pitnej.

Wielkości opakowań: 1, 2 i 10 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór doustny jest przygotowany za pomocą rozpuszczenia ilości proszku zawartej w jednej butelce w 50 ml wody pitnej. Zawartość jednej butelki produktu leczniczego Gliolan 30 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego odtworzona w 50 ml wody pitnej odpowiada łącznej dawce 1500 mg chlorowodoru kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA HCl). Odtworzony roztwór jest klarowny i bezbarwny lub jasnożółty.

Gliolan jest przeznaczony do jednorazowego użytku – niewykorzystaną pozostałość po pierwszym użyciu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/413/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 września 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 sierpnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/04/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.