

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gliolan 30 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 1,17 g 5-aminolevuliinihappoa (5-ALA), vastaten 1,5 g 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridia (5-ALA HCl).

Yksi ml käyttökuuntoon saatettua liuosta sisältää 23,4 mg 5-ALA:a, vastaten 30 mg 5-ALA HCl:ia.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Jauhe on valkoinen tai melkein valkoinen kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gliolan on tarkoitettu käytettäväksi aikuisten malignin gliooman (WHO:n luokitukset III ja IV) pahanlaatuisen kudoksen visualisointiin leikkauksen aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saavat käyttää ainoastaan kokeneet neurokirurgit, jotka ovat perehtyneet malignien gliomien kirurgiaan, ja joilla on perusteelliset tiedot aivojen toimintaan liittyvästä rakenteesta, ja jotka ovat suorittaneet fluoresenssilla ohjatun kirurgian koulutuskurssin.

Annostus

Suosittelun annos on 20 mg 5-ALA HCl:ia painokiloa kohti.

Yksittäistä potilasta varten tarkoitetun annoksen saavuttamiseksi tarvittavien pullojen lukumäärä voidaan määrittää alla esitetyn yhtälön mukaisesti (pyöristettynä lähimpään kokonaiseen pulloon):

$$\text{Pullojen lukumäärä} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)}}{75 \text{ kg/pullo}}$$

Yksittäistä potilasta varten tarkoitetun annoksen saavuttamiseksi tarvittava antotilavuus voidaan laskea alla esitetyn yhtälön mukaisesti:

$$\text{Antotilavuus (ml)} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Tästä syystä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Iäkkäät

Ei ole erityisiä ohjeita koskien käyttöä sellaisille iäkkäille potilaille, joiden elintoiminnot ovat normaaleja.

Pediatriset potilaat

Gliolanin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Liuos tulee antaa suun kautta kolme tuntia (vaihteluväli 2–4 tuntia) ennen anestesiaa. 5-ALA:n käyttöön muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyissä olosuhteissa liittyy määrittelemätön riski.

Jos leikkausta lykätään yli 12 tunnilla, leikkaus on siirrettävä seuraavaan päivään tai myöhempään. Toinen annos tätä lääkettä voidaan ottaa 2–4 tuntia ennen anestesiaa.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai porfyriineille.
- Akuutit tai kroonistyyppiset porfyriat.
- Raskaus (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

5-ALA:n indusoima aivokudoksen fluoresenssi ei anna tietoja kudoksen neurologisista toiminnoista. Tästä syystä fluoresoidun kudoksen resektiota tulee harkita huolellisesti ottaen huomioon fluoresoidun kudoksen neurologinen toiminta.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joiden kasvain on jonkin tärkeän neurologisen toiminnon välittömässä läheisyydessä ja joilla on aikaisempia fokaalisia puutoksia (esim. afasia, näköhäiriöitä ja pareesi), jotka eivät ole parantuneet kortikosteroidihoidolla. Näillä potilailla on havaittu suurempi riski saada kriittisiä neurologisia puutoksia, jotka aiheutuvat fluoresenssilla ohjatusta resektioista. Vähintään 1 cm turvaetäisyys aivokuoren toiminnallisista alueista ja aivokuoren alaisista rakenteista tulee säilyttää fluoresoinnin asteesta riippumatta.

Turvaetäisyyden säilyttämiseksi kaikilla niillä potilailla, joiden kasvaimen sijainti on lähellä tärkeän neurologisen toiminnon aluetta, tulee joko pre- tai intraoperatiivisesti huolehtia toimenpiteistä, joilla kyseinen toiminto paikannetaan kasvaimen nähden.

Väärät negatiiviset ja väärät positiiviset tulokset ovat mahdollisia, kun 5-ALA:a käytetään malignin gliooman leikkauksenaikaiseen visualisointiin. Ei-fluoresoiva kudokseksi leikkauksalueella ei poissulje kasvaimen olemassaoloa glioomapotilailla. Toisaalta fluoresointia saattaa esiintyä alueilla, joissa on poikkeavaa aivokudosta (kuten reaktiivisia astrosyyttejä, atyyppisiä soluja), nekroottista kudosta, tulehdusta, infektioita (kuten sieni- tai bakteeri-infektioita tai märkäpesäkkeitä), keskushermoston lymfooma tai muun tyyppisten kasvainten metastaaseja.

Tämän lääkevalmisteen ottamisen jälkeen silmien ja ihon altistusta voimakkaalle valonlähteille (esim. leikkauksen valaistus, suora auringonvalo tai kirkas keskitetty valo sisätiloissa) tulee välttää 24 tunnin ajan.

Muiden mahdollisesti fototoksisten aineiden (esim. tetrasykliinit, sulfonamidit, fluorokinolonit, hyperisiini-uuhteet) samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. myös kohta 5.3).

Muiden mahdollisesti maksatoksisten valmisteen käyttöä tulee välttää 24 tunnin sisällä lääkevalmisteen ottamisen jälkeen.

Potilailla, joilla on aikaisempi kardiovaskulaarinen tauti, tätä lääkevalmistettä tulee käyttää varoen, koska kirjallisuudessa esiintyneet raportit ovat osoittaneet systolisen ja diastolisen verenpaineen, keuhkovaltimon systolisen ja diastolisen paineen kuin myös keuhkojen vaskulaarisen vastuksen vähenemistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Potilaita ei tule altistaa millekään valoherkistävälle aineelle 2 viikkoon Gliolanin antamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja 5-ALA:n käytöstä raskaana oleville naisille. Muutamissa rajoitetuissa eläinkokeissa on havaittu 5-ALA:n lisääntymistoksisuutta, kun se on altistettu valolle (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Gliolanin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö 5-ALA tai sen metaboliitti protoporfyyriini IX (PPIX) ihmisen rintamaitoon. 5-ALA:n tai PPIX:n imeytymistä maitoon ei ole tutkittu koe-eläimillä. Rintaruokinta on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi tällä lääkevalmisteella tapahtuneen hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole saatavilla tietoja 5-ALA:n vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen. Itse hoidolla on haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tällä fluoresenssilla ohjatun gliooman resektioon tarkoitettulla lääkevalmisteella havaitut haittavaikutukset on jaettu seuraavaan kahteen luokkaan:

- Välittömät reaktiot, jotka tapahtuvat lääkeaineen oraalisen annostuksen jälkeen ennen anestesiaa (= vaikuttavalle aineelle ominaiset haittavaikutukset)
- 5-ALA:n, anestesian ja kasvaimen resektion yhteisvaikutukset (= toimenpiteelle ominaiset haittavaikutukset).

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat anemia, trombosytopenia, leukosytoosi, neurologiset häiriöt ja tromboembolia. Muita usein havaittuja haittavaikutuksia ovat oksentelu, pahoinvointi ja kohonneet veren bilirubiini, alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gamma-glutamyyliaminiotransferaasi ja veren amylaasi.

Taulukoitu haittavaikutusten yhteenveto

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Aineelle ominaiset haittavaikutukset:

Sydän	Melko harvinainen:	hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen:	pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudokset	Melko harvinainen:	valoherkkyysoireyksiö, valoiho

Toimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset:

Toimenpiteeseen liittyvien neurologisten haittavaikutusten laajuus ja esiintyvyys riippuu aivokasvaimen sijainnista ja sen kasvainkudoksen resektioasteesta, joka sijaitsee aivojen toiminnallisilla alueilla (ks. kohta 4.4).

Veri ja imukudos	Hyvin yleinen:	anemia, trombosytopen, leukosytoosis
Hermosto	Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen:	neurologiset häiriöt (esim. hemipareesi, afasia, kouristukset, hemianopsia) aivoedeema hypestesia
Sydän	Melko harvinainen:	hypotensio
Verisuonisto	Yleinen:	tromboembolia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: Hyvin harvinainen:	oksentelu, pahoinvointi ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen:	kohonnut veren bilirubiini, kohonnut alaniiniaminotransferaa si, kohonnut aspartaattiaminotransfer aasi, kohonnut gamma- glutamyyli transferaasi, kohonnut veren amylaasi

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Yhden haaran tutkimuksessa, johon osallistui 21 tervettä vapaaehtoista miestä, ihon eryteema voitiin saada aikaan suoralla altistuksella UVA-valolle korkeintaan 24 tuntia oraalisen 20 mg/painokilo 5-ALA HCl:n annostuksen jälkeen. Mahdollisesti lääkkeestä johtuvana haittavaikutuksena raportoitiin pahoinvointia yhdellä vapaaehtoisella 21:stä miehestä.

Toisessa yhden keskuksen tutkimuksessa 21 potilasta, joilla oli maligni gliooma, saivat 0,2; 2 tai 20 mg 5-ALA HCl:ia painokiloa kohti ja tätä seurasi fluoresenssilla ohjattu kasvaimen resektio. Ainoa tässä tutkimuksessa raportoitu haittavaikutus oli yksi lievä auringonpolttamatapaus, joka esiintyi suurimmalla annoksella hoidetulla potilaalla.

Yhden haaran tutkimuksessa, johon osallistui 36 malignista glioomasta kärsivää potilasta, lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin 4:llä potilaalla (lievä ripuli yhdellä potilaalla, keskivaikea hypestesia yhdellä potilaalla, keskivaikeita vilunväristyksiä yhdellä potilaalla, ja valtimoiden hypotensio 30 minuuttia 5-ALA:n annostelun jälkeen yhdellä potilaalla). Kaikille potilaille lääkevalmiste annettiin annoksella 20 mg/painokilo, ja jokaiselle suoritettiin fluoresenssilla ohjattu resektio. Seuranta-aika oli 28 päivää.

Vertailevassa, sokkouttamattomassa vaiheen III tutkimuksessa (MC-ALS.3/GLI) malignista glioomasta kärsivää 201 potilasta saivat 5-ALA HCl:ia annoksella 20 mg/painokilo, ja 176 potilaalle näistä suoritettiin fluoresenssilla ohjattu resektio, jota seurasi sädehoito. 173 potilaalle suoritettiin normaali resektio ilman lääkevalmisteen annostelua ja sitä seurasi sädehoito. Seuranta-aika oli vähintään 180 päivää annostelun jälkeen. Haittavaikutuksia, jotka voivat mahdollisesti liittyä lääkkeeseen, raportoitiin 2/201 (1,0 prosentilla) potilaalla: lievä oksentelu 48 tuntia kirurgian jälkeen, ja lievä valoherkkyys 48 tuntia tutkimuksen kokeellisen kirurgian jälkeen. Toinen potilas sai vahingossa lääkevalmisteen yliannoksen (3 000 mg sen sijaan että olisi saanut 1 580 mg). Tällä

potilaalla raportoitua hengityksen vajaatoimintaa hoidettiin soveltamalla ventilaatiota ja se parani täysin. Ilmeisempi ohimenevä maksaentsyymien kohoaminen ilman kliinisiä oireita havaittiin potilailla, joita oli hoidettu 5-ALA:lla. Huippuarvo esiintyi 7–14 päivän välisenä aikana annostuksen jälkeen. Havaittiin kohonneita amylaasi-, kokonaisbilirubiini- ja leukosyyttiarvoja, mutta alentuneita trombosyytti- ja erytrosyyttiarvoja, mutta erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä eri hoitoryhmien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin sydän- ja verisuonitaudista kärsivälle 63-vuotiaalle potilaalle vahingossa 5-ALA HCl:n yliannos (3 000 mg sen sijaan että olisi annettu 1 580 mg). Leikkauksen aikana potilaalle kehittyi hengityksen vajaatoimintaa, jota hoidettiin soveltamalla ventilaatiota. Leikkauksen jälkeen potilaalla esiintyi myös kasvojen eryteema. Todettiin, että potilas oli altistettu suuremmalle määrälle valoa kuin tutkimuksessa oli sallittua. Hengityksen vajaatoiminta ja kasvojen eryteema paranivat täysin.

Yliannostustapauksessa tulee potilaalle suorittaa tarpeen mukaan tukitoimia, joihin kuuluu riittävä suojaus vahvoilta valonlähteiltä (esim. suoralta auringonvalolta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, fotodynaamisessa hoidossa käytettävät herkistimet, ATC-koodi: L01XD04

Vaikutusmekanismi

5-ALA on hemin luonnollinen biokemiallinen esiaste, joka metaboloituu entsyymaattisten reaktioiden sarjana muodostaen fluoresoivia porfyriineja, erityisesti PPIX:ää. 5-ALA:n synteesiä säätelee vapaan hemin solunsisäinen varasto negatiivisen takaisinsyöttömekanismin kautta. Liiallisen eksogeenisen 5-ALA:n antaminen estää negatiivisen palautesäätelyn ja tällöin PPIX:ää kertyy kohdekudokseen. PPIX:n fluoresenssia (fotodynaamista vaikutusta) näkyvässä valossa tietyissä kohdekudoksissa voidaan käyttää fotodynaamisen diagnoosin apuna.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Systeeminen 5-ALA:n annostus aiheuttaa solun porfyriinimetabolian ylikuormituksen ja PPIX:n kumuloitumisen erilaisissa epiteeli- ja syöpäkudoksissa. Malignin gliooman kudoksen (WHO:n luokitukset III ja IV, esim. glioblastooma, gliosarkooma tai anaplastinen astrozytooma) on myös osoitettu syntetisoivan ja kumuloivan porfyriineja vasteena 5-ALA:n annostukseen. PPIX:n pitoisuus valkoisessa aineessa on huomattavasti alhaisempi kuin aivokuoressa ja kasvaimessa. Vaikutusta voi myös esiintyä kasvainta ympäröivässä kudoksessa ja normaaleissa aivoissa. 5-ALA:n aiheuttama PPIX:n muodostuminen on kuitenkin huomattavasti suurempaa pahanlaatuisessa kudoksessa kuin normaaleissa aivoissa.

Sen sijaan alemman luokituksen kasvaimissa (WHO:n luokitukset I ja II, esim. oligodendroglioma) fluoresenssia vaikuttavan aineen annostuksen jälkeen ei havaittu. Medulloblastoomia tai aivojen metastaaseja koskevat tulokset olivat epäjohdonmukaisia tai niissä ei ollut lainkaan fluoresenssia.

PPIX:n kumuloituminen WHO:n luokitusten III ja IV pahanlaatuisiin kasvaimiin voi selittyä kasvaimen suuremman 5-ALA:n kudokseenottokyvyn tai sellaisten muuttuneiden entsyymi ekspressioprofiilien tai aktiivisuuksien kautta (esim. ferrokelataasi), jotka liittyvät hemoglobiinin biosynteesiin kasvainsoluissa. Suurempi 5-ALA:n kudokseenottokyky voi selittyä veri-aivoesteen häiriöillä, lisääntyneellä neovaskularisaatiolla, ja membraanitransporttereiden liiallisella ekspressiolla glioomakudoksessa.

Sinisellä valolla ($\lambda = 400\text{--}410\text{ nm}$) tapahtuneen virityksen jälkeen PPIX on vahvasti fluoresoiva (huippu aallonpituudella $\lambda = 635\text{ nm}$). Tämä voidaan nähdä (visualisoida) tavanomaisella neurokirurgisella mikroskoopilla, johon on tehty tarvittavat modifikaatiot.

Fluoresenssin emissio voidaan luokitella voimakkaaksi (kiinteäksi) punaiseksi fluoresenssiksi (vastaa olennaista, kiinteää kasvainkudosta) ja heikoksi vaaleanpunaiseksi fluoresenssiksi (vastaa infiltroituvia kasvainsoluja), kun taas normaali aivokudos, josta suurentuneet PPIX-pitoisuudet puuttuvat, heijastaa violetinsinistä valoa ja näkyy sinisenä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen I/II tutkimuksessa, johon osallistui 21 potilasta, havaittiin annos-tehokkuussuhde annostasojen ja kasvaimen ytimessä esiintyvän fluoresenssin määrän ja laadun välillä: suuremmat annokset 5-ALA:a paransivat kasvaimen ytimessä fluoresenssin laatua ja määrää verrattuna kasvaimen ytimen rajaamiseen normaalissa valkoisessa valaistuksessa monotonisella, ei-alenevalla tavalla. Suurimman annoksen (20 mg/painokilo) havaittiin olevan kaikkein tehokkain.

Positiivisen ennustearvon kudoksen fluoresenssille havaittiin olevan 84,8 % (90 % CI: 70,7 %-93,8 %). Tämä arvo määritettiin prosentteina potilaista, joilla kaikissa heikon ja vahvan fluoresenssin alueilta otetuissa biopsioissa kasvainsolujen tunnistus oli positiivinen. Positiivinen vahvan fluoresenssin ennustearvo oli suurempi (100,0 %; 90 % CI: 91,1 %-100,0 %) kuin heikon fluoresenssin (83,3 %; 90 % CI: 68,1 %-93,2 %). Tulokset perustuivat vaiheen II tutkimukseen, johon osallistui 33 potilasta, jotka saivat 5-ALA HCl:ia annoksella 20 mg/painokilo.

Aikaansaatua fluoresenssia käytettiin leikkauksen aikaisena malignin glioomakudoksen merkkiaineena, jotta näiden kasvainten leikkaustulos paranisi.

Vaiheen III tutkimuksessa oli 349 potilasta, joilla arveltiin olevan sellainen maligni gliooma, joka voitaisiin resekoida kokonaan kontrastia parantamalla. Potilaat satunnaistettiin fluoresenssilla ohjattuun resektioon 5-ALA HCl:n annon jälkeen annoksella 20 mg/painokilo tai tavalliseen valkoisella valolla suoritettuun resektioon. Kontrastilla paremmin näkyvän kasvaimen resektio suoritettiin 64 prosentilla potilaista koeryhmässä verrattuna 38 %:iin kontrolliryhmässä ($p < 0,0001$). 20,5 % potilaista, joita hoidettiin 5-ALA:lla ja 11 % potilaista, joille suoritettiin tavanomainen leikkaus, oli elossa kuuden kuukauden tutkimuskäynnin aikaan ilman kasvaimen etenemistä. Ero on tilastollisesti merkitsevä käytettäessä ChiSquare-testiä ($p = 0,015$). Elossaoloaika ei lisääntynyt merkittävästi tässä tutkimuksessa; tosin tutkimusta ei ollut mitoitettu tällaisen eron esille tuomiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset ominaisuudet

Tällä lääkevalmisteella on hyvä liukoisuus vesiliuoksiin. Nauttimisen jälkeen 5-ALA ei itsessään ole fluoresoiva. Tuumorikudoksessa (ks. kohta 5.1) se metaboloituu solunsisäisesti fluoresoiviksi porfyriineiksi, pääasiallisesti PPIX:ksi.

Imeytyminen

5-ALA juomaliuoksena imeytyy nopeasti ja täydellisesti, ja 5-ALA:n huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–2 tuntia oraalisen annoksen 20 mg/painokilo antamisen jälkeen. Plasmapitoisuudet palaavat perustason arvoihin 24 tuntia oraalisen annoksen 20 mg/painokilo antamisen jälkeen. Ruoan vaikutusta ei ole tutkittu, koska tämä lääkevalmiste annetaan yleensä tyhjiin vatsaan ennen anestesiaa.

Jakautuminen ja biotransformaatio

5-ALA:n vastaanottavat valikoivasti maksa, munuaiset, endoteelit ja iho kuin myös malignit glioomat (WHO:n luokitukset III ja IV), ja se metaboloituu fluoresoivaksi PPIX:ksi. Neljä tuntia oraalisen annoksen 20 mg 5-ALA HCl:ia/painokilo antamisen jälkeen saavutetaan maksimi PPIX-pitoisuus plasmassa. PPIX:n plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti seuraavan 20 tunnin aikana eivätkä ne ole enää havaittavissa 48 tunnin kuluttua annosta. Suositellulla oraalisella 20 mg/painokilo annoksella kasvaimen fluoresenssin suhteet verrattuna normaaleihin aivoihin ovat yleensä suuria, ja antavat selvän kontrastin, jonka avulla kasvainkudos voidaan nähdä violetinsinisessä valossa vähintään 9 tunnin ajan.

Kasvainkudoksen lisäksi raportoitiin aivokammion suonipunoksen (choroid plexus) heikkoa fluoresenssia. 5-ALA:a vastaanottavat ja metaboloivat PPIX:ksi myös muut kudokset, esim. maksa, munuaiset tai iho (ks. kohta 4.4). 5-ALA:n sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole tietoa.

Eliminaatio

5-ALA eliminoituu nopeasti terminaalisen puoliintumisajan ollessa 1–3 tuntia. Noin 30 % oralisesti annostellusta 20 mg/painokilon annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 12 tunnin sisällä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

5-ALA:n AUC_{0-inf}-arvojen välillä ja erisuuruisten tämän lääkevalmisteen oraalisten annosten välillä esiintyy suhteellisuutta.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

5-ALA:n farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleisiä farmakologista turvallisuutta koskevia tutkimuksia tehtiin hiirellä, rotalla ja koiralla valolta suojatussa ympäristössä. 5-ALA:n antaminen ei vaikuta ruoansulatuselimistön ja keskushermoston toimintaan. Vähäistä natriureesin kohoamista ei voida sulkea pois.

Suurten 5-ALA:n kerta-annosten anto hiirille tai rotille johtaa ei-spesifisiin löydöksiin intoleranssista ilman makroskooppisia poikkeavuuksia tai merkkejä viivästyneestä toksisuudesta. Rotilla ja koirilla suoritettujen toistuvan annoksen toksisuustutkimukset osoittivat annoksesta riippuvia haittareaktioita, jotka vaikuttivat muutoksiin sappitiehyen histologiassa (ei-palautuvia 14 päivän toipumisjakson aikana), ohimenevää transaminaasiarvojen, LDH-pitoisuuden, kokonaisbilirubiinin, kokonaiskolesterolin, kreatiniinin ja urean nousua sekä oksentelun lisääntymistä (ainoastaan koirilla). Systeemisen toksisuuden merkkejä (kardiovaskulaariset ja hengitysparametrit) esiintyi suuremmilla annoksilla anestesiassa olevalla koiralla: suonensisäisellä annoksella 45 mg/kg elopainoa havaittiin perifeerisen valtimoverenpaineen ja systolisen vasemman kammion paineen vähäistä laskua. Viisi minuuttia antamisen jälkeen saavutettiin uudelleen perustason arvot. Havaittujen kardiovaskulaaristen vaikutusten ajatellaan liittyvän suonensisäiseen antoreittiin.

5-ALA-hoidon jälkeen havaittu fototoksisuus *in vitro* ja *in vivo* liittyy ilmeisen läheisesti annoksesta ja ajasta riippuvaan PPIX:n synteesin induktioon säteilytetyissä soluissa tai kudoksissa.

Talirauhassolujen tuhoutumista, fokaalista epidermaalista nekroosia ohimenevän akuutin tulehduksen kanssa ja diffuuseja reaktiivisia muutoksia keratinosyyteissä kuin myös ohimenevää verinahan turvotusta ja tulehtumista on havaittu. Valolle altistettu iho parani täydellisesti lukuun ottamatta pysyvää karvatuppien lukumäärän vähenemistä. Tästä johtuen yleisiä silmiä ja ihoa valolta suojaavia toimenpiteitä suositellaan ainakin 24 tunnin ajaksi tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

Keskeisiä tutkimuksia 5-ALA:n lisääntymis- ja kehittymiskäyttäytymisestä ei ole tehty. 5-ALA:n indusoima porfyriinisynteesi saattaa kuitenkin johtaa embryotoksiseen aktiviteettiin hiirellä, rotalla ja kanan alkioilla ainoastaan olosuhteissa, joissa tapahtuu samanaikaisesti altistus suoralle auringonvalolle. Tästä syystä tätä lääkevalmistetta ei tule antaa raskaana oleville naisille. Liian suuri kerta-annoshoito 5-ALA:lla sitä vastoin heikensi koirasten fertiilitettä kahden viikon ajaksi annostuksen jälkeen.

Suurin osa pimeässä suoritetuista genotoksisuustutkimuksista ei osoita 5-ALA:lla olevan genotoksista potentiaalia. Yhdiste voi mahdollisesti indusoida fotogenotoksisuutta hoidon jälkeisen säteilytykselle tai valonsäteille altistuksen jälkeen, mikä ilmeisesti on yhteydessä porfyriinisynteesin induktioon. Pitkäaikaisia *in vivo* karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Ottaen kuitenkin huomioon käyttöaiheen, yhteen oraaliseen kerta-annoshoitoon 5-ALA:lla ei ehkä liity mitään vakavan karsinogeenisuusrisikin mahdollisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pullo

4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatettu liuos on fysikaalis-kemiallisesti stabiili 24 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön tyyppin I lasinen pullo, jossa butyylikumista valmistettu tulppa. Sisältää 1,5 g jauhetta liuotettavaksi 50 ml:aan juomakelpoista vettä.

Pakkauskoot: 1, 2 ja 10 pulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Oraaliliuos valmistetaan liuottamalla yhden pullon sisältämä jauhemäärä 50 ml:aan juomakelpoista vettä. Yksi pullo Gliolan 30 mg/ml jauhetta oraaliliuosta varten liuotettuna 50 ml:aan juomavettä vastaa 1 500 mg:n 5-aminolevuliinihappo-hydrokloridi- (5-ALA HCl) kokonaisuudesta.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää nestettä.

Gliolan on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja kaikki jäljelle jäänyt sisältö tulee hävittää ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/413/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. syyskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. elokuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28/04/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gliolan 30 mg/ml, pulver till oral lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 1,17 g 5-aminolevulinsyra (5-ALA), motsvarande 1,5 g 5-aminolevulinsyrahydroklorid (5-ALA HCl).

En ml beredd lösning innehåller 23,4 mg 5-ALA, motsvarande 30 mg 5-ALA HCl.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral lösning.

Pulvret är en vit till benvit kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gliolan är indicerat för visualisering av malign vävnad under operation för malignt gliom (WHO-grad III och IV) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast användas av erfarna neurokirurger förtrogna med operation av maligna gliom och fördjupad kunskap inom funktionell hjärnanatomi, vilka har fullföljt en utbildning i fluorescensstyrd kirurgi.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 20 mg 5-ALA HCl per kilogram kroppsvikt.

Det totala antalet flaskor som krävs för att uppnå önskad dos för den enskilda patienten kan beräknas med nedanstående formel (avrundat uppåt till närmaste hela flaska):

$$\text{Antal flaskor} = \frac{\text{Patientens kroppsvikt (kg)}}{75 \text{ kg/flaska}}$$

Den volym som måste administreras för att uppnå önskad dos för den enskilda patienten kan beräknas med nedanstående formel:

$$\text{Volym att administrera (ml)} = \frac{\text{Patientens kroppsvikt (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga prövningar har genomförts på patienter med kliniskt relevant nedsatt lever- eller njurfunktion. Därför ska detta läkemedel användas med försiktighet hos sådana patienter.

Äldre

Det finns inga speciella anvisningar för användning hos äldre patienter med normal organfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Gliolan för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Lösningen ska administreras oralt tre timmar (intervall: 2-4 timmar) före anestesi. Användning av 5-ALA under andra förhållanden än de som förekommit i kliniska prövningar medför en ej fastställd risk.

Om operationen senareläggs med mer än 12 timmar, ska operationen ombokas till nästa dag eller senare. En ytterligare dos av detta läkemedel kan tas 2-4 timmar före narkos.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot porfyriener.
- Akuta eller kroniska typer av porfyri.
- Graviditet (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

5-ALA-inducerad fluorescens i hjärnvävnad ger ingen information om vävnadens bakomliggande neurologiska funktion. Därför ska fördelarna med resektion av fluorescerande vävnad noggrant vägas mot risken för neurologiska bortfallssymptom.

Särskild försiktighet måste iaktas hos patienter med en tumör i omedelbar närhet av en viktig neurologisk funktion och befintliga fokala bortfallssymptom (t.ex. afasi, synstörningar och pares) som inte förbättras med kortikosteroidbehandling. Fluorescensstyrd resektion hos dessa patienter har visat sig innebära högre risk för kritiska neurologiska bortfall. Ett säkert avstånd till elokventa kortikala områden och subkortikala strukturer på minst 1 cm bör upprätthållas oberoende av graden av fluorescens.

Hos alla patienter med en tumör i närheten av en viktig neurologisk funktion, bör antingen pre- eller intraoperativa åtgärder vidtagas för att lokalisera funktionen i förhållande till tumören för att kunna upprätthålla säkerhetsavstånd.

Falskt negativa och falskt positiva resultat kan förekomma vid användning av 5-ALA för intraoperativ visualisering av malignt gliom. Icke-fluorescerande vävnad i operationsområdet utesluter inte förekomsten av tumör hos patienter med gliom. Fluorescens kan å andra sidan ses i områden med onormal hjärnvävnad (såsom reaktiva astrocyter, atypiska celler), nekrotisk vävnad, inflammation, infektioner (såsom svamp- eller bakterieinfektioner och abscesser), lymfom i centrala nervsystemet eller metastaser från andra tumörtyper.

Efter administrering av detta läkemedel ska exponering av ögon och hud för starka ljuskällor (t.ex. operationsbelysning, direkt solljus eller starkt fokuserat inomhusljus) undvikas i 24 timmar. Samtidig administrering av andra potentiellt fototoxiska substanser (t.ex. tetracykliner, sulfonamider, fluorokinoloner, hypericinextrakt) bör undvikas (se även avsnitt 5.3).

Inom 24 timmar efter administrering, bör andra potentiellt hepatotoxiska läkemedel undvikas.

Hos patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom bör detta läkemedel användas med försiktighet, eftersom litteraturrapporter har visat sänkt systoliskt och diastoliskt tryck, systoliskt och diastoliskt lungartärstryck liksom pulmonellt kärlmotstånd.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienterna ska ej exponeras för några fotosensibiliserande medel under upp till 2 veckor efter administrering av Gliolan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av 5-ALA hos gravida kvinnor. Begränsade djurstudier tyder på embryotoxisk aktivitet hos 5-ALA plus ljusexponering (se avsnitt 5.3). Gliolan ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om 5-ALA eller dess metabolit protoporfyrin IX (PPIX) utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av 5-ALA eller PPIX i mjölk har inte studerats hos djur. Amning bör avbrytas under 24 timmar efter behandling med detta läkemedel.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga för effekten av 5-ALA på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant, behandlingen i sig har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar observerade efter användning av detta läkemedel för fluorescensstyrd gliomresektion är uppdelade i följande två kategorier:

- omedelbara reaktioner som uppstår efter oral administrering av läkemedlet och före anestesi (=specifika biverkningar av aktiv substans)
- kombinerade effekter av 5-ALA, anestesi och tumörresektion (=procedurspecifika biverkningar)

De allvarligaste biverkningarna omfattar anemi, trombocytopeni, leukocytos, neurologiska störningar och tromboembolism. Andra ofta observerade biverkningar är kräkningar, illamående och förhöjt blodbilirubin, alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, gammaglutamyltransferas och blodamylas.

Tabellformig sammanfattning av biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Substansspecifika biverkningar:

Hjärtatsjukdomar	Mindre vanliga: hypotoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga: illamående
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: ljuskänslighetsreaktion, fotodermatos

Procedurrelaterade biverkningar

Omfattningen och frekvensen av procedurrelaterade neurologiska biverkningar beror på lokaliseringen av hjärntumören och graden av resektion av den tumörvävnad som finns i elokventa hjärnområden (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga:	anemi, trombocytopeni, leukocytos
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga:	neurologiska störningar (t.ex. hemipares, afasi, krampanfall, hemianopsi)
	Mindre vanliga:	hjärnödem
	Mycket sällsynta:	hypestesi
Hjärtatsjukdomar	Mindre vanliga:	hypotoni
Vaskulära sjukdomar	Vanliga:	tromboembolism
Magtarmkanalen	Vanliga:	kräkningar, illamående
	Mycket sällsynta:	diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga:	förhöjt blodbilirubin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt blodamylas

Beskrivning av utvalda biverkningar

I en prövning med en enda behandlingsarm inkluderande 21 friska frivilliga manliga försökspersoner, kunde erytem i huden provoceras genom direkt exponering för UVA-ljus upp till 24 timmar efter oral administrering av 5-ALA HCl 20 mg/kg kroppsvikt. En biverkning i form av lindrigt illamående rapporterades hos 1 av 21 frivilliga försökspersoner.

I en annan singelcenterprövning fick 21 patienter med malignt gliom 5-ALA HCl 0,2, 2 eller 20 mg/kg kroppsvikt följt av fluorescensstyrd tumörresektion. Den enda biverkning som rapporterades i denna prövning var ett fall av lindrig solbränna, som uppstod hos en patient som behandlades med den högsta dosen.

I en prövning med en enda behandlingsarm inkluderande 36 patienter med malignt gliom rapporterades läkemedelsbiverkningar hos 4 patienter (lindrig diarré hos en patient, måttlig hypestesi hos en annan patient, måttliga frossbrytningar hos en annan patient och arteriell hypotoni 30 minuter efter administrering av 5-ALA hos en annan patient). Alla patienter fick läkemedlet i en dos om 20 mg/kg kroppsvikt och genomgick fluorescensstyrd resektion. Uppföljningstiden var 28 dagar.

I en komparativ, oblindad fas III-prövning (MC-ALS.3/GLI) fick 201 patienter med maligna gliom 5-ALA HCl i en dos om 20 mg/kg kroppsvikt och 176 av dessa patienter genomgick fluorescensstyrd resektion med efterföljande strålbehandling. 173 patienter genomgick standardresektion utan administrering av läkemedlet och fick därefter strålbehandling. Uppföljningstiden omfattade minst 180 dagar efter administrering. Biverkningar som bedömdes vara åtminstone möjligen relaterade till behandlingen rapporterades hos 2/201 (1,0 %) patienter: lindriga kräkningar 48 timmar efter operation och lindrig ljuskänslighet 48 timmar efter prövningsoperation. En annan patient fick oavsiktligt en överdos av läkemedlet (3 000 mg istället för 1 580 mg). Den andningsinsufficiens som rapporterades hos denna patient, behandlades med anpassad ventilering och försvann helt. En mer uttalad övergående förhöjning av leverenzymerna utan kliniska symtom observerades hos patienter som behandlades med 5-ALA. Maximala värden förekom mellan 7 och 14 dagar efter administrering. Förhöjda nivåer av amylas, totalt bilirubin och leukocyter, men minskade nivåer av trombocyter och erythrocyter observerades, men skillnaderna mellan behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikanta.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Finland

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I en klinisk prövning fick en 63-årig patient med känd kardiovaskulär sjukdom av misstag en överdos av 5-ALA HCl (3 000 mg istället för 1 580 mg). Under operation utvecklade han andningsinsufficiens, som behandlades med anpassad ventilering. Efter operation visade patienten även ansiktserytem. Det konstaterades att patienten hade exponerats för mer ljus än vad som var tillåtet i prövningen. Andningsinsufficiens och erytem försvann helt.

Vid överdosering ska vid behov stödande åtgärder vidtas, inklusive tillräckligt skydd mot starka ljuskällor (t.ex. direkt solljus).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, sensibiliserande ämnen för fotodynamisk behandling, ATC-kod: L01XD04

Verkningsmekanism

5-ALA är en naturlig biokemisk prekursor till hem, som metaboliseras i en serie enzymatiska reaktioner till fluorescerande porfyriener, särskilt PPIX. 5-ALA-syntesen regleras av en intracellulär pool av fritt hem via en negativ feedbackmekanism. Genom administrering av ett överskott av exogen 5-ALA undviks den negativa feedbackregleringen, och det sker en ackumulering av PPIX i målvävnaden. I närvaro av synligt ljus kan fluorescens från PPIX (fotodynamisk effekt) i vissa målvävnader användas för fotodynamisk diagnos.

Farmakodynamisk effekt

Systemisk administrering av 5-ALA resulterar i en överbelastning av den cellulära porfyrimetabolismen och ackumulering av PPIX i olika epitel- och cancervävnader. Malign gliomvävnad (WHO-grad III och IV, t.ex. glioblastom, gliosarkom eller anaplastiskt astrocytom) har också visat sig syntetisera och ackumulera porfyriener som svar på administrering av 5 ALA. Koncentrationen av PPIX är signifikant lägre i vit hjärnsubstans än i hjärnbark och tumör. Vävnad som omger tumören och normal hjärnvävnad kan också påverkas. 5 ALA-inducerad PPIX-bildning är emellertid signifikant högre i malign vävnad än i normal hjärnvävnad.

I lågradiga tumörer (WHO-grad I och II, t.ex. oligodendrogliom) kunde däremot ingen fluorescens observeras efter applicering av den aktiva substansen. Medulloblastom eller hjärnmetastaser visade inkonsekventa resultat eller ingen fluorescens.

Fenomenet med PPIX-ackumulering i maligna gliom av WHO-grad III och IV kan förklaras med högre 5-ALA-upptag i tumörvävnad eller ett förändrat mönster för uttryck eller aktivitet hos de enzymer (t.ex. ferrokelatas) som är involverade i biosyntesen av hemoglobin i tumörceller. Förklaringar när det gäller högre 5-ALA-upptag omfattar bruten blodhjärnbarriär, ökad neovaskularisering och överuttryck av membrantransportörer i gliomvävnad.

Vid excitation med blått ljus ($\lambda = 400-410$ nm) blir PPIX kraftigt fluorescerande (maximum vid $\lambda = 635$ nm) och kan efter lämpliga modifieringar visualiseras av ett neurokirurgiskt standardmikroskop.

Emission av fluorescens kan klassificeras som intensiv (fast) röd fluorescens (motsvarar vital, solid tumörvävnad) och svag, rosa fluorescens (motsvarar infiltrerande tumörceller), medan normal hjärnvävnad, som saknar förhöjda PPIX-nivåer, reflekterar blåviolett ljus och ser blå ut.

Klinisk effekt och säkerhet

I en fas I/II-prövning omfattande 21 patienter, upptäcktes ett dos-effekt-förhållande mellan dosnivåerna och fluorescensens omfattning och kvalitet i tumörkärnan: högre doser av 5-ALA förbättrade fluorescenskvaliteten och fluorescensutbredningen i tumörkärnan jämfört med tumörkärnans avgränsning under vit standardbelysning på ett monotont, ej avtagande sätt. Den högsta dosen (20 mg/kg kroppsvikt) fastställdes vara mest effektiv.

Man fann ett positivt prediktivt värde för vävnadsfluorescens som var 84,8 % (90 % KI: 70,7-93,8 %). Detta värde definierades som procentandel patienter med positiv identifiering av tumörceller i alla biopsier som togs från områden med svag och stark fluorescens. Det positiva prediktiva värdet för stark fluorescens var högre (100,0 %, 90 % KI: 91,1-100,0 %) än för svag fluorescens (83,3 %; 90 % KI: 68,1-93,2 %). Resultaten baserades på en fas II-prövning omfattande 33 patienter som fick 5-ALA HCl i en dos på 20 mg/kg kroppsvikt.

Den resulterande fluorescensen användes som en intraoperativ markör för malign gliomvävnad i syfte att förbättra den kirurgiska resektionen av dessa tumörer.

I en fas III-prövning med 349 patienter med misstänkt malignt gliom tillgänglig för fullständig resektion av kontrasthöjande tumör randomiserades till fluorescensstyrd resektion efter administrering av 5-ALA HCl 20 mg/kg kroppsvikt eller konventionell resektion under vitt ljus. Kontrasthöjande tumör resekerades hos 64 % av patienterna i experimentgruppen jämfört med 38 % i kontrollgruppen ($p < 0,0001$).

Vid besöket sex månader efter tumörresektion levde 20,5 % av de 5-ALA-behandlade-patienter och 11 % av de patienter som genomgick standardoperation, utan progression. Skillnaden var statistiskt signifikant med chi-två-testet ($p = 0,015$).

Ingen signifikant ökning av total överlevnad observerades i prövningen, men den hade inte styrka att upptäcka en sådan skillnad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna karakteristika

Detta läkemedel visar god löslighet i vattenlösningar. Efter intag är 5-ALA inte fluorescerande i sig självt, utan tas upp av tumörvävnad (se avsnitt 5.1) och metaboliseras intracellulärt till fluorescerande porfyriner, främst PPIX.

Absorption

5-ALA som drickslösning absorberas snabbt och fullständigt. Maximala plasmanivåer av 5-ALA uppnås 0,5–2 timmar efter oral administrering av 20 mg/kg kroppsvikt. Plasmanivåerna återgår till utgångsvärden 24 timmar efter administrering av en oral dos på 20 mg/kg kroppsvikt. Inverkan av föda har inte undersökts, eftersom läkemedlet vanligtvis ges på tom mage före induktion av anestesi.

Distribution och metabolism

5-ALA tas företrädesvis upp av lever, njurar, endotel och hud, liksom av maligna gliom (WHO-grad III och IV) och metaboliseras till fluorescerande PPIX. Fyra timmar efter oral administrering av 5-ALA HCl 20 mg/kg kroppsvikt, uppnås maximal plasmanivå av PPIX. Plasmanivåerna av PPIX avtar snabbt under de följande 20 timmarna och går inte längre att detektera 48 timmar efter administrering. Vid den rekommenderade orala dosen 20 mg/kg kroppsvikt är kvoterna mellan fluorescens i tumör och normal hjärnvävnad vanligen höga och ger tydlig kontrast för visualisering av tumörvävnad under blåviolett ljus i minst 9 timmar.

Förutom i tumörvävnad rapporterades svag fluorescens i plexus choroideus. 5-ALA tas även upp och metaboliseras till PPIX i andra vävnader, t.ex. lever, njurar eller hud (se avsnitt 4.4). Plasmaproteinbindningen av 5-ALA är inte känd.

Eliminering

5-ALA elimineras snabbt och har en terminal halveringstid på 1-3 timmar. Ungefär 30 % av en oralt administrerad dos om 20 mg/kg kroppsvikt utsöndras oförändrad i urinen inom 12 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns en dosproportionalitet mellan AUC_{0-inf} för 5-ALA-värden och olika orala doser av detta läkemedel.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken för 5-ALA hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi utfördes under ljusskydd på mus, råtta och hund. Administrering av 5-ALA påverkar inte funktionen hos mag-tarmkanalen eller centrala nervsystemet. En obetydligt ökad salures kan inte uteslutas.

Engångsadministrering av höga doser av 5-ALA till mus eller råtta leder till ospecifika fynd av intolerans utan makroskopiska abnormaliteter eller tecken på fördröjd toxicitet. Studier på toxicitet vid upprepade doser utförda på råtta och hund visar dosberoende effekter relaterade till förändringar i gallvägarnas histologi (irreversibla under en 14 dagars återhämtningsperiod), övergående förhöjning av transaminaser, LDH, totalbilirubin, totalkolesterol, kreatinin, urea och kräkningar (endast hos hund). Tecken på systemisk toxicitet (kardiovaskulära och respiratoriska parametrar) förekom vid högre doser hos sövd hund: vid 45 mg/kg kroppsvikt intravenöst, registrerades en liten förhöjning i perifert arteriellt blodtryck och systoliskt vänsterkammertryck. Fem minuter efter administrering hade värdena återgått till de ursprungliga. De kardiovaskulära effekter som kan ses, anses ha samband med den intravenösa administreringsvägen.

Den fototoxicitet som observerats efter behandling med 5-ALA *in vitro* och *in vivo* har tydligen nära samband med dos- och tidsberoende induktion av PPIX-syntes i de belysta cellerna eller vävnaderna. Destruktion av talgkörtelceller, fokal epidermal nekros med övergående akut inflammation och diffusa reaktiva förändringar av keratinocyter liksom övergående sekundärt ödem och inflammation i dermis har observerats. Ljusexponerad hud återhämtar sig helt förutom en kvarstående minskning av antalet hårkroppar. Därför rekommenderas allmänna ljusskyddande åtgärder för ögon och hud i minst 24 timmar efter administrering av detta läkemedel.

Även om det inte har genomförts några pivotala studier på effekt av 5-ALA på reproduktion och utveckling, kan man anta att 5-ALA-inducerad porfyrinsyntes kan leda till embryotoxisk aktivitet hos mus-, rått- och kycklingembryon endast under förhållanden med direkt samtidig ljusexponering. Detta läkemedel ska därför inte ges till gravida kvinnor. Behandling av råtta med mycket höga engångsdoser av 5-ALA gav reversibelt försämrad fertilitet hos hanar under två veckor efter dosering.

Majoriteten av de genotoxiska studier som genomfördes under ljusskydd visade ingen genotoxisk potential hos 5-ALA. Substansen inducerar eventuellt fotogenotoxicitet vid efterföljande belysning eller ljusexponering, vilket tydligen har samband med induktionen av porfyrinsyntes. Inga långtidsstudier på karcinogenicitet *in vivo* har gjorts. Med tanke på den terapeutiska indikationen, kan dock en oral engångsbehandling med 5-ALA förmodas inte relaterad till någon allvarlig, potentiellt karcinogen risk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska

4 år

Beredd lösning

Den beredda lösningen är fysikaliskt-kemiskt stabil i 24 timmar vid 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös flaska av typ I-glas med butylgummipropp innehållande 1,5 g pulver för beredning i 50 ml dricksvatten.

Förpackningsstorlekar: 1, 2 och 10 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den orala lösningen bereds genom att lösa upp pulvermängden i en flaska i 50 ml dricksvatten. En flaska Gliolan 30 mg/ml pulver till oral lösning beredd i 50 ml dricksvatten motsvarar en total dos på 1 500 mg 5-aminolevulinsyrahydroklorid (5-ALA HCl). Den beredda lösningen är en klar och färglös till svagt gulaktig vätska.

Gliolan är endast avsett för engångsbruk och allt kvarvarande innehåll efter den första användningen måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/413/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 september 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 30 augusti 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28/04/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.