

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLİOSCAN 30 mg/mL oral çözelti hazırlamak için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 1,17 g 5-aminolevulinik asite (5-ALA) eşdeğer 1,5 g 5-aminolevulinik asit hidroklorür (5-ALA HCl) içerir.

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde mL başına 23,4 mg 5-aminolevulinik asite eşdeğer 30 mg 5-aminolevulinik asit hidroklorür elde edilir.

Yardımcı madde:

Yardımcı madde içermemektedir.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti hazırlamak için toz.

Beyaz veya beyaza yakın renkli liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GLİOSCAN, yetişkinlerde malign glioma (MG) (DSÖ derece III ve IV) cerrahisi sırasında malign dokunun görüntülenmesi için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bu tıbbi ürün yalnızca, floresan kılavuzlu cerrahide eğitilmiş, malign glioma cerrahisi konusunda bilgili ve fonksiyonel beyin anatomisi hakkında derinlemesine bilgi sahibi deneyimli beyin cerrahları tarafından kullanılmalıdır.

Pozoloji:

Önerilen doz, vücut ağırlığının kilogramı başına 20 mg 5-ALA HCl'dir. Uygulama öncesinde her bir flakondaki toz 50 mL su ile rekonstitüye edilmelidir.

Hasta için amaçlanan dozu elde etmek için gereken toplam flakon sayısı aşağıdaki denkleme göre belirlenebilir (en yakın tam flakona yuvarlanır):

$$\text{Flakon sayısı} = \frac{\text{Hastanın vücut ağırlığı (kg)}}{75 \text{ kg/şişe}}$$

Her bir hasta için amaçlanan doza ulaşmak için gereken uygulama hacmi aşağıdaki denkleme göre hesaplanabilir:

$$\text{Uygulanacak hacim (mL)} = \frac{\text{Hastanın vücut ağırlığı (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/mL}}$$

Uygulama şekli:

Çözelti, anesteziiden üç saat (2 - 4 saat) önce oral yoldan uygulanmalıdır. 5-ALA'nın klinik araştırmalarda kullanıldığından farklı şekilde kullanılması risk oluşturabilir.

Ameliyat 12 saatten fazla ertelenirse, ameliyat ertesi gün veya sonrasına yeniden planlanmalıdır. 5-ALA'nın başka bir dozu anesteziiden 2 - 4 saat önce alınabilir.

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler:

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek Yetmezliği:**

Klinik olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, bu tıbbi ürün bu tür hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Klinik olarak anlamlı karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, bu tıbbi ürün bu tür hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

GLİOSCAN'ın 0-18 yaş arası çocuklarda ve adölesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Düzenli organ fonksiyonuna sahip yaşlı hastalarda kullanım için özel bir talimat yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın içeriğinde bulunan etkin maddeye veya porfirinlere karşı aşırı duyarlılık.
- Akut veya kronik porfiri türleri.
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

5-ALA'nın neden olduğu beyin dokusu floresansı, dokunun altında yatan nörolojik fonksiyon hakkında bilgi sağlamaz. Bu nedenle, floresan dokunun rezeksiyonu, floresan dokunun nörolojik işlevine karşı dikkatli bir şekilde tartılmalıdır.

Önemli bir nörolojik fonksiyonun hemen yakınında bir tümörü olan ve kortikosteroid tedavisiyle düzelmeyen önceden var olan fokal defisitleri (örn. afazi, görme bozuklukları ve parezi) olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

Bu hastalarda floresan rehberli rezeksiyonun daha yüksek kritik nörolojik defisit riski oluşturduğu bulunmuştur. Belirgin kortikal alanlara ve subkortikal yapılara en az 1 cm'lik güvenli bir mesafe, floresan derecesinden bağımsız olarak korunmalıdır.

Önemli bir nörolojik fonksiyonun yakınında tümörü olan tüm hastalarda, güvenlik mesafelerini korumak için bu fonksiyonu tümöre göre lokalize etmek için ameliyat öncesi veya intraoperatif önlemler kullanılmalıdır.

Malign gliomanın intraoperatif görüntülenmesi için 5-ALA kullanımı ile yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Glioma hastalarında cerrahi alanda floresan olmayan doku olması tümör varlığını ekarte ettirmez. Öte yandan, anormal beyin dokusu (reaktif astrositler, atipik hücreler gibi), nekrotik doku, iltihaplanma, enfeksiyonlar (mantar veya bakteriyel enfeksiyonlar ve apseler gibi), CNS lenfoma veya diğer tümör tiplerinden metastaz alanlarında floresan görülebilir.

Bu tıbbi ürünün uygulanmasından sonra, 24 saat boyunca gözlerin ve cildin güçlü ışık kaynaklarına (örn. çalışma aydınlatması, doğrudan güneş ışığı veya parlak odaklı iç mekan ışığı) maruz kalmasından kaçınılmalıdır.

Diğer potansiyel olarak fototoksik maddelerle (örn. tetrasiklinler, sülfonamidler, florokinolonlar, hiperisin ekstreleri) birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Uygulamadan sonraki 24 saat içinde, diğer potansiyel hepatotoksik tıbbi ürünlerden kaçınılmalıdır.

Literatür raporları sistolik ve diyastolik kan basıncının, pulmoner arter sistolik ve diyastolik basıncının ve ayrıca pulmoner vasküler direncin azaldığını gösterdiğinden, önceden kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda bu tıbbi ürün dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hastalar, GLİOSCAN uygulamasından 2 hafta sonrasına kadar herhangi bir ışığa duyarlı hale getirici ajana maruz bırakılmamalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde kullanımına ilişkin yeterli bilgi ve deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle bu ilaç bu yaş grubunda önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Özel bir uyarı gerekmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

5-ALA'nın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı miktardadır. Bazı sınırlı hayvan çalışmaları, 5-ALA ile birlikte ışığa maruz kalmanın embriyotoksik aktivitesi olduğunu düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle GLİOSCAN hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

5-ALA'nın veya metaboliti protoporfirin IX'un (PPIX) insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. 5-ALA veya PPIX'in sütle atılımı hayvanlarda çalışılmamıştır. Bu tıbbi ürünle tedaviden sonra emzirmeye 24 saat ara verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

5-ALA'nın üreme yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Spesifik çalışma yapılmamıştır; ancak tedavinin kendisinin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi olacaktır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Bu tıbbi ürünün floresan kılavuzluğunda glioma rezeksiyonu için kullanılmasından sonra gözlenen advers reaksiyonlar aşağıdaki iki kategoriye ayrılmıştır:

- Anestezi öncesi tıbbi ürünün oral uygulamasından sonra meydana gelen ani reaksiyonlar (= aktif maddeye özgü yan etkiler)
- 5-ALA, anestezi ve tümör rezeksiyonunun birleşik etkileri (= prosedüre özgü yan etkiler).

En ciddi yan etkiler anemi, trombositopeni, lökositoz, nörolojik bozukluklar ve tromboembolizmi içerir. Daha sık gözlenen yan etkiler kusma, mide bulantısı ve kan bilirubin, alaninaminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamiltransferaz ve kan amilaz artışıdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Maddeye özgü yan etkiler:

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Mide bulantısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Işığa duyarlılık reaksiyonu, fotodermatoz

Tıbbi prosedüre bağlı yan etkiler:

Prosedürle ilişkili nörolojik yan etkilerin kapsamı ve sıklığı, beyin tümörünün lokalizasyonuna ve anlamlı beyin bölgelerinde bulunan tümör dokusunun rezeksiyon derecesine bağlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi, trombositopeni, lökositoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Nörolojik bozukluklar (örn. hemiparezi, afazi, konvülsiyonlar, hemianopsi)

Yaygın olmayan: Beyin ödemi

Çok seyrek: Hipestezi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Tromboembolizm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Kusma, mide bulantısı

Çok seyrek: İshal

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Kan bilirubin artışı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama glutamiltransferaz artışı, kanamila artışı.

Seçilmiş yan etkilerin tanımlanması

21 sağlıklı erkek gönüllünün dahil olduğu tek kollu bir denemede, 20 mg/kg/va 5-ALA HCl'nin oral uygulamasından 24 saat sonrasına kadar UVA ışığına doğrudan maruz kalma deride eritem oluşturabilir. 21 gönüllüden 1'inde hafif bulantının olumsuz bir ilaç reaksiyonu bildirilmiştir.

Başka bir tek merkezli çalışmada, malign gliomalı 21 hasta 0.2, 2 veya 20 mg/kg/va 5-ALA HCl almıştır ve ardından floresan kılavuzluğunda tümör rezeksiyonu yapılmıştır. Bu denemede bildirilen tek advers reaksiyon, en yüksek dozla tedavi edilen bir hastada meydana gelen hafif güneş yanığı vakasıdır.

36 malign gliomalı hastayı içeren tek kollu bir çalışmada, 4 hastada advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (bir hastada hafif diyare, başka bir hastada orta derecede hipestezi, başka bir hastada orta derecede titreme ve diğer hastalarda 5-ALA uygulamasından 30 dakika sonra arteriyel hipotansiyon). Tüm hastalara 20 mg/kg/va dozunda tıbbi ürün verilmiştir ve floresan kılavuzluğunda rezeksiyon uygulanmıştır. İlgili çalışmanın takip süresi 28 gündür.

Karşılaştırmalı, körlenmemiş bir faz III çalışmasında (MC-ALS.3/GLI), malign gliomalı 201 hasta, 20 mg/kg/va dozunda 5-ALA HCl almıştır ve bu hastalardan 176'sına floresan kılavuzluğunda rezeksiyon ve ardından radyoterapi uygulanmıştır. 173 hastaya tıbbi ürün uygulanmadan standart rezeksiyon ve ardından radyoterapi uygulanmıştır. Takip süresi, uygulamadan sonra en az 180 günü kapsamaktadır.

En azından olası ilişkili advers reaksiyonlar 2/201 (% 1.0) hastada rapor edilmiştir:

Ameliyattan 48 saat sonra hafif kusma ve deneme cerrahisinden 48 saat sonra hafif ışığa duyarlılık.

Başka bir hasta da, yanlılıkla tıbbi üründen aşırı doz almıştır (1580 mg yerine 3000 mg). Bu hastada bildirilen solunum yetmezliği ventilasyon adaptasyonu ile tedavi edilmiştir ve tamamen düzelmiştir.

5-ALA ile tedavi edilen hastalarda klinik semptomlar olmaksızın karaciğer enzimlerinde daha belirgin bir geçici artış gözlenmiştir. Pik değerler, uygulamadan 7 ila 14 gün sonra meydana gelmiştir. Amilaz, total bilirubin ve lökosit düzeylerinde artış, trombosit ve eritrosit düzeylerinde azalma gözlenmiştir, ancak tedavi grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir klinik denemede, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan 63 yaşındaki bir hastaya yanlılıkla aşırı dozda 5-ALA HCl (1580 mg yerine 3000 mg) verilmiştir. Ameliyat sırasında ventilasyonun adaptasyonu ile yönetilen solunum yetmezliği geliştirmiştir. Ameliyattan sonra hasta ayrıca yüzde eritem göstermiştir. Hastanın deneme için izin verilenden daha fazla ışığa maruz kaldığı belirtilmiş olup, solunum yetmezliği ve eritem tamamen düzelmiştir.

Doz aşımı durumunda, güçlü ışık kaynaklarından (örn. doğrudan güneş ışığı) yeterli koruma dahil olmak üzere gerektiğinde destekleyici önlemler sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Fotodinamik/Radyasyon tedavisinde kullanılan duyarlaştırıcılar
ATC kodu: L01XD04

Etki mekanizması:

5-ALA, floresan porfirinlere, özellikle PPIX'e karşı bir dizi enzimatik reaksiyonda metabolize olan heme'nin doğal bir biyokimyasal öncüsüdür. 5-ALA sentezi, negatif bir geri besleme mekanizması aracılığıyla hücre içi serbest heme havuzu tarafından düzenlenir.

Aşırı eksojen 5-ALA'nın uygulanması, negatif geri besleme kontrolünü önler ve hedef dokuda PPIX birikimi oluşur. Görünür ışığın varlığında, fotodinamik tanı için belirli hedef dokularda PPIX floresansı (fotodinamik etki) kullanılabilir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:

5-ALA'nın sistemik uygulaması, hücrel porfirin metabolizmasının aşırı yüklenmesine ve PPIX çeşitli epitel ve kanser dokularında birikmesine neden olur. Malign glioma dokusunun da (DSÖ dereceli III ve IV, örneğin glioblastoma, gliosarkom oranoplastik astrositom) 5-ALA uygulamasına yanıt olarak porfirinleri sentezlediği ve biriktirdiği gösterilmiştir. PPIX konsantrasyonu, beyaz cevherde korteks ve tümörden önemli ölçüde daha düşüktür. Tümörü çevreleyen dokular ve normal beyin de etkilenebilir. Bununla birlikte, 5-ALA'nın neden olduğu PPIX oluşumu, malign dokuda normal beyne göre önemli ölçüde daha yüksektir.

Buna karşılık, düşük dereceli tümörlerde (DSÖ derece I ve II, örneğin oligodendroglioma), aktif maddenin uygulanmasından sonra hiçbir floresan gözlenmedi. Medulloblastomlar veya beyin metastazları, tutarsız sonuçlar veya floresans olmadığını ortaya çıkarmıştır.

DSÖ dereceli III ve IV malign gliomalarda PPIX birikimi fenomeni, tümör dokusuna daha yüksek 5-ALA alımı veya tümör hücrelerinde hemoglobin biyosentezinde yer alan enzimlerin (örneğin, ferroşelataz) ekspresyonunun veya aktivitesinin değiştirilmiş bir modeli ile açıklanabilir. Daha yüksek 5-ALA alımı için açıklamalar, bozulmuş bir kan-beyin bariyerini, artan neovaskülarizasyonu ve glioma dokusunda membran taşıyıcılarının aşırı ekspresyonunu içerir.

Mavi ışıkla ($\lambda=400-410$ nm) uyarıldıktan sonra, PPIX güçlü bir şekilde floresandır ($\lambda=635$ nm'de tepe noktası) ve standart bir beyin cerrahisi mikroskopunda uygun modifikasyonlardan sonra görüntülenebilir.

Floresan emisyonu, yoğun (katı) kırmızı floresan (hayati, katı tümör dokusuna karşılık gelir) ve belirsiz pembe floresan (sızan tümör hücrelerine karşılık gelir) olarak sınıflandırılabilirken, PPIX seviyeleri normal olan beyin dokusu mor-mavi ışığı yansıtır ve mavi görünür.

21 hastayı içeren bir faz I/II denemesinde, doz seviyeleri ile tümör çekirdeğindeki floresansın kapsamı ve kalitesi arasında bir doz-etkililik ilişkisi saptanmıştır:

5-ALA'nın daha yüksek dozları, monoton, düşmeyen bir şekilde standart beyaz aydınlatma altında tümör çekirdeğinin sınırlarının çizilmesine kıyasla, tümör çekirdeğinin floresan kalitesini ve floresans derecesini arttırmıştır. En yüksek dozun (20 mg/kg vücut ağırlığı) en etkili olduğu belirlenmiştir.

Doku floresansının pozitif prediktif değeri % 84,8 (% 90 GA: % 70,7 % 93,8) bulundu. Bu değer, zayıf ve güçlü floresans alanlarından alınan tüm biyopsilerde pozitif tümör hücresi tanımlaması

olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır. Güçlü floresansın pozitif tahmin değeri, zayıf floresansa göre (% 83,3; % 90 GA: % 68,1 % 93,2) daha yüksektir (% 100,0; % 90 GA: % 91,1 - % 100,0). Sonuçlar, 20 mg/kg/va dozunda 5-ALA HCl alan 33 hastayı içeren bir faz II denemesine dayanmaktadır.

Elde edilen floresan, bu tümörlerin cerrahi rezeksiyonunu iyileştirmek amacıyla malign glioma dokusu için intraoperatif bir belirteç olarak kullanılmıştır.

Kontrast artırıcı tümörün tam rezeksiyonuna uygun malign gliomalı şüpheli 349 hastayla yapılan bir faz III çalışmasında, 20 mg/kg/va 5-ALA HCl uygulamasından sonra floresan kılavuzlu rezeksiyona veya beyaz ışık altında konvansiyonel rezeksiyona randomize edilmiştir. Kontrast artırıcı tümör, kontrol grubundaki hastaların % 38'ine kıyasla deney grubundaki hastaların %64'ünde rezeksiyon edilmiştir ($p<0.0001$).

Tümör rezeksiyonundan altı ay sonra yapılan vizitte, 5-ALA ile tedavi edilen hastaların % 20,5'i ve standart cerrahi uygulanan hastaların % 11'i altı aylık vizitte progresyon olmadan hayattaydı. Fark ki-kare testi kullanılarak istatistiksel olarak hesaplandığında anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$).

Bu çalışmada genel sağ kalımda önemli bir artış gözlemlenmemiştir; ancak, bu tür bir farklılığı tespit edecek güçte değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bu tıbbi ürün sulu çözeltilerde iyi çözünürlük gösterir. İlacı aldıktan sonra, 5-ALA'nın kendisi floresan değildir, tümör dokusu tarafından alınır (Bkz. Bölüm 5.1) ve hücre içi olarak floresan porfirinlere, ağırlıklı olarak PPIX'e metabolize edilir.

Emilim:

5-ALA oral çözelti olarak hızla ve tamamen emilir. 5-ALA'nın doruk plazma derişimine 20 mg/kg vücut ağırlığının oral yoldan verilmesinden 0,5 - 2 saat sonra ulaşılır. 20 mg/kg/va oral dozun uygulanmasından 24 saat sonra plazma seviyeleri başlangıç değerlerine döner. Bu tıbbi ürün genellikle anestezi indüksiyonundan önce aç karnına verildiğinden, gıdanın etkisi araştırılmamıştır.

Dağılım:

5-ALA tercihen karaciğer, böbrek, endotelyaller ve deri tarafından ve ayrıca malign gliomalar (DSÖ derece III ve IV) tarafından alınır ve floresan PPIX'e metabolize edilir. 20 mg/kg/va 5-ALA HCl'nin oral yoldan verilmesinden dört saat sonra, maksimum PPIX plazma düzeyine ulaşılır. PPIX plazma seviyeleri, sonraki 20 saat içinde hızla düşer ve uygulamadan 48 saat sonra artık saptanamaz hale gelir. Önerilen 20 mg/kg/va oral dozda, tümör/normal beyin floresan oranları genellikle yüksektir ve mor-mavi ışık altında en az 9 saat boyunca tümör dokusunun görsel olarak algılanması için berrak kontrast sunar.

Biyotransformasyon:

Tümör dokusunun yanı sıra koroid pleksusun soluk floresansı rapor edildi. 5-ALA ayrıca diğer

dokular tarafından alınır ve PPIX'e metabolize edilir, örn. karaciğer, böbrekler veya deri (Bkz. Bölüm 4.4). 5-ALA'nın plazma proteinlerine bağlanma özellikleri bilinmemektedir.

Eliminasyon:

5-ALA, 1-3 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile hızla elimine edilir. Oral olarak uygulanan 20 mg/kg/va dozunun yaklaşık % 30'u 12 saat içinde idrarla değişmeden atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

5-ALA değerlerinin EAA_{0-inf} 'sı ile 5-ALA'nın farklı oral dozları orantısaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

5-ALA'nın farmakokinetiği, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Fare, sıçan ve köpekte ışık koruması altında standart güvenlik farmakolojisi deneyleri yapılmıştır. 5-ALA uygulaması, gastrointestinal ve merkezi sinir sisteminin işlevini etkilemez. Saluresis'te hafif bir artış göz ardı edilemez.

Farelere veya sıçanlara yüksek dozlarda 5-ALA'nın tek uygulanması, makroskopik anormallikler veya gecikmiş toksisite belirtileri olmaksızın spesifik olmayan intolerans bulgularına yol açar. Sıçanlarda ve köpeklerde gerçekleştirilen tekrarlı doz toksisite çalışmaları, safra kanalı histolojisindeki değişiklikleri (14 günlük iyileşme süresi içinde geri dönüşümsüz), transaminazlarda, LDH, toplam bilirubin, toplam kolesterol, kreatinin, üre ve kusmada (kusma sadece köpeklerde) geçici artışı etkileyen doza bağlı advers reaksiyonlar göstermektedir.

Anestezi uygulanmış köpekte daha yüksek dozlarda sistemik toksisite belirtileri (kardiyovasküler ve solunum parametreleri) meydana gelmiştir:

45 mg/kg vücut ağırlığında intravenöz olarak periferik arter kan basıncında ve sistolik sol ventrikül basıncında hafif bir düşüş kaydedilmiştir. Uygulamadan beş dakika sonra, temel değerlere yeniden ulaşılmıştır. Görülen kardiyovasküler etkilerin intravenöz uygulama yolu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5-ALA tedavisinden sonra *in vitro* ve *in vivo* gözlemlenen fototoksisite, açıkça ışınlanmış hücrelerde veya dokularda PPIX sentezinin doza ve zamana bağlı indüksiyonu ile yakından ilişkilidir. Sebasöz hücrelerin yıkımı, geçici akut inflamasyon ile fokal epidermal nekroz ve keratinositlerde yaygın reaktif değişikliklerin yanı sıra geçici sekonder ödem ve dermis iltihabı gözlenir. Işığa maruz kalan cilt, kıl folikülü sayısında kalıcı bir azalma dışında tamamen iyileşmiştir. Buna göre, bu tıbbi ürünün uygulanmasından sonra en az 24 saat boyunca gözler ve cilt için genel ışık koruyucu önlemlerin alınması tavsiye edilir.

5-ALA'nın üreme ve gelişimsel davranışı üzerine önemli çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, 5-ALA'nın neden olduğu porfirin sentezinin fare, sıçan ve civciv embriyolarında embriyotoksik

aktiviteye yol açabileceği sonucuna varılabilir. Bu nedenle bu tıbbi ürün hamile kadınlara uygulanmamalıdır. 5-ALA'lı sıçanların aşırı tek doz tedavisi, dozlamadan sonra iki hafta boyunca erkek fertilitasını geri dönüşümlü olarak bozmuştur.

Karanlıkta gerçekleştirilen genotoksisite çalışmalarının çoğu, 5-ALA'nın genotoksik potansiyelini ortaya çıkarmaz. Bileşik, porfirin sentezinin indüklenmesiyle açık bir şekilde ilişkili olan sonraki ışınlama veya ışığa maruz kalma sonrasında potansiyel olarak fotogenotoksisiteyi indükler. Uzun süreli *in vivo* karsinogenesisite çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, terapötik endikasyon göz önüne alındığında, 5-ALA ile tek bir oral tedavi, herhangi bir ciddi potansiyel kanserojen risk ile ilişkili olmayabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüye edildikten sonra 25°C altında saklanmak koşuluyla 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, beşeri tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi saklama süreleri ve kullanım koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Tek kullanımlıktır, kullanılmadan kalan çözelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 20 mm gri renkli, bromobütil tek çentikli tıpa ile kapatılmış ve 20 mm, şeffaf, alüminyum flip-off kapak ile sızdırmazlığı sağlanmış 60R, tip I, renksiz, cam flakon içerisinde bulunmaktadır. Karton kutu içerisinde 1 adet toz flakon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Oral çözelti, bir şişe toz miktarı 50 mL içme suyunda çözülerek hazırlanır. 50 mL içme suyunda rekonstitüye bir şişe GLIOSCAN, toplam 1,5 g 5-aminolevulinik asit hidroklorür (5-ALA HCl) dozuna karşılık gelir. Rekonstitüye çözelti berrak ve renksiz ila hafif sarımsı bir sıvıdır.

Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB. Mah. Sanayi Cad. No:22/1 Ergene//TEKİRDAĞ

Tel : 0 282 675 14 04

Faks : 0 282 675 14 05

e-mail : info@polifarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2024/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:15.03.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ