

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gliolan 30 mg/ml polvo para solución oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un frasco contiene 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que corresponden a 1,5 g de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

Un ml de solución reconstituida contiene 23,4 mg de 5-ALA, que corresponden a 30 mg de 5-ALA HCl.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

El polvo es una masa compacta de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gliolan está indicado en adultos para la visualización de tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (de grados III y IV de la OMS).

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento solo debe ser utilizado por neurocirujanos experimentados, muy familiarizados con la cirugía de los gliomas malignos y con un exhaustivo conocimiento de la anatomía funcional del cerebro, que hayan completado un curso de formación sobre cirugía guiada por fluorescencia.

Posología

La pauta de dosificación recomendada es de 20 mg de 5-ALA HCl por kilogramo de peso corporal. El número total de frascos necesario para lograr la dosis prevista en un paciente en concreto se puede determinar mediante la siguiente ecuación (redondeando al alza al siguiente frasco entero):

$$\text{Número de frascos} = \frac{\text{Peso corporal del paciente (kg)}}{75 \text{ kg/frasco}}$$

El volumen de administración necesario para lograr la dosis prevista en un paciente en concreto se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Volumen de administración (ml)} = \frac{\text{Peso corporal del paciente (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

Insuficiencia renal o hepática

No se han efectuado ensayos en pacientes con deterioro clínicamente relevante de la función hepática o renal. Por consiguiente, este medicamento debe usarse con precaución en dichos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

No existen instrucciones especiales para el uso de este medicamento en pacientes de edad avanzada con función orgánica normal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Gliolan en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

La solución debe administrarse por vía oral tres horas (intervalo: 2-4 horas) antes de la anestesia. El uso del 5-ALA en condiciones distintas a las empleadas en los ensayos clínicos conlleva un riesgo indeterminado.

Si la cirugía se pospone más de 12 horas, se debe reprogramarla para el día siguiente o para más adelante. Se puede tomar otra dosis de este medicamento 2-4 horas antes de la anestesia.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a las porfirinas.
- Porfiria de tipo agudo o crónico.
- Embarazo (ver secciones 4.6 y 5.3)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La fluorescencia del tejido cerebral inducida por el 5-ALA no proporciona información sobre la función neurológica subyacente del tejido. Por lo tanto, la resección del tejido fluorescente debe sopesarse cuidadosamente teniendo en cuenta la función neurológica que éste desempeña.

Es preciso tener especial cuidado en los pacientes que presentan un tumor situado en la inmediata vecindad de una zona donde reside una función neurológica importante y déficits focales preexistentes (p. ej., afasia, alteraciones visuales y paresia) que no mejoran con el tratamiento con corticosteroides. Se ha constatado que la resección guiada por fluorescencia en estos pacientes conlleva un riesgo más alto de déficits neurológicos críticos. Independientemente del grado de fluorescencia, debe mantenerse una distancia de seguridad de al menos 1 cm con respecto a las áreas corticales funcionales y las estructuras subcorticales.

En todos los pacientes con que presentan un tumor situado en la vecindad de una zona donde reside una función neurológica importante, deben utilizarse medidas preoperatorias o intraoperatorias encaminadas a determinar la ubicación de dicha función con respecto al tumor con el fin de mantener las distancias de seguridad.

Pueden darse resultados falsos negativos y falsos positivos con el uso de 5-ALA en la visualización intraoperatoria del glioma maligno. El tejido no fluorescente en el campo quirúrgico no descarta la presencia de tumor en pacientes con glioma. Por otro lado, la fluorescencia se puede observar en áreas de tejido cerebral anormal (como los astrocitos reactivos o las células atípicas), tejido necrótico, inflamación, infecciones (como infecciones micóticas o bacterianas y abscesos), linfoma del SNC o metástasis de otros tipos de tumores.

Tras la administración de este medicamento, debe evitarse durante 24 horas la exposición de los ojos y la piel a fuentes lumínicas intensas (p. ej., iluminación quirúrgica, luz solar directa o luz interior concentrada brillante). Debe evitarse la administración concomitante de otras sustancias potencialmente fototóxicas (p. ej., tetraciclinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, extractos de hipericina) (ver también la sección 5.3).

Asimismo, durante las 24 horas siguientes a la administración, debe evitarse el uso de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, este medicamento debe usarse con precaución, dado que en algunos informes de la bibliografía pertinente se ha notificado un descenso en los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, en los niveles de presión sistólica y diastólica de la arteria pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se debe exponer a los pacientes a ningún agente fotosensibilizante durante las 2 semanas siguientes a la administración de Gliolan.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de 5-ALA en mujeres embarazadas. Algunos estudios limitados en animales sugieren la existencia de actividad embriotóxica de 5-ALA más exposición lumínica (ver sección 5.3). Por lo tanto, Gliolan no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el 5-ALA o su metabolito, la protoporfirina IX (PPIX), se excretan en la leche materna. La excreción con la leche del 5-ALA o la PPIX no se ha estudiado en animales. La lactancia debe interrumpirse durante 24 horas después del tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

No hay datos relativos a la influencia de 5-ALA sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede, el tratamiento mismo influirá sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas tras el uso de este medicamento para la resección de gliomas guiada por fluorescencia se dividen en las dos categorías siguientes:

- reacciones inmediatas que aparecen tras la administración oral del medicamento antes de la anestesia (= efectos colaterales específicos del principio activo)
- efectos combinados del 5-ALA, la anestesia y la resección tumoral (= efectos colaterales específicos del procedimiento)

Las reacciones adversas más graves incluyen anemia, trombocitopenia, leucocitosis, trastornos neurológicos y tromboembolismo. Reacciones adversas adicionales observadas con frecuencia son vómitos, náuseas y aumento de la bilirrubina en sangre, alanina aminotransferasa, gama glutamil transferasa y amilasa en sangre

Tabla de reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas específicas del principio activo:

Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: reacción de foto sensibilidad, fotodermatosis

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento

La magnitud y la frecuencia de las reacciones adversas neurológicas relacionadas con el procedimiento dependen de la localización del tumor cerebral y del grado de resección de tejido tumoral localizado en áreas cerebrales funcionales (ver sección 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucocitosis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: trastornos neurológicos (p ej., hemiparesia, afasia, convulsiones, hemianopsia) Poco frecuentes: edema cerebral Muy raros: hipoestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: hipotensión
Trastornos vasculares	Frecuentes: trombo embolismo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: vómitos, náuseas Muy raros: diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes: aumento de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma glutamil transferasa, aumento de las concentraciones sanguíneas de amilasa

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un ensayo de un solo grupo en el que participaron 21 varones voluntarios sanos, se pudo provocar un eritema cutáneo mediante exposición directa a la luz UVA hasta 24 horas después de la administración oral de 20 mg/kg de peso corporal de 5-ALA HCl. Se notificaron una reacción adversa al medicamento de náuseas de grado leve en 1 de los 21 voluntarios.

En otro ensayo realizado en un solo centro, 21 pacientes con glioma maligno recibieron 0,2, 2 o 20 mg/kg de peso corporal de 5-ALA HCl, seguidos de resección tumoral guiada por fluorescencia. La única reacción adversa notificada en este ensayo fue un caso de quemadura solar de grado leve que ocurrió en un paciente tratado con la dosis más alta.

En un ensayo de un solo grupo en el que participaron 36 pacientes con glioma maligno, se notificaron en 4 pacientes reacciones adversas al medicamento (diarrea leve en un paciente, hipoestesia moderada en otro paciente; escalofríos moderados en otro paciente; e hipotensión arterial 30 minutos después de la administración del 5-ALA HCl en otro paciente). Todos los pacientes recibieron el medicamento en dosis de 20 mg/kg de peso corporal y fueron sometidos a resección guiada por fluorescencia. El periodo de seguimiento fue de 28 días.

En un ensayo comparativo y no enmascarado de fase III (MC-ALS.3/GLI), 201 pacientes con gliomas malignos recibieron 5-ALA HCl en dosis de 20 mg/kg de peso corporal y 176 de estos pacientes fueron sometidos a resección guiada por fluorescencia con posterior radioterapia. Por otro lado, 173 pacientes fueron sometidos a resección estándar sin administración del medicamento y a posterior

radioterapia. El periodo de seguimiento duró un mínimo de 180 días después de la administración. Se notificaron reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con el medicamento en 2 de los 201 pacientes (el 1,0 %): vómitos de grado leve 48 horas después de la cirugía y foto sensibilidad de grado leve 48 horas después de la cirugía del ensayo. Otro paciente recibió accidentalmente una sobredosis del medicamento (3000 mg en lugar de 1580 mg). La insuficiencia respiratoria que se notificó en este paciente se trató mediante adaptación de la ventilación y se resolvió completamente. En los pacientes tratados con 5-ALA HCl se observó un aumento transitorio más pronunciado de las enzimas hepáticas sin síntomas clínicos. Los valores máximos se produjeron entre 7 y 14 días después de la administración. Se observaron concentraciones aumentadas de amilasa, bilirrubina total y leucocitos y concentraciones disminuidas de plaquetas y eritrocitos, pero las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico, a un paciente de 63 años con enfermedad cardiovascular conocida se le administró accidentalmente una sobredosis de 5-ALA HCl (3000 mg en lugar de 1580 mg). Durante la cirugía, presentó insuficiencia respiratoria que se trató mediante adaptación de la ventilación. Tras la cirugía, el paciente también presentó eritema facial. Se notificó que el paciente había estado expuesto a más luz de la permitida en el ensayo. Tanto la insuficiencia respiratoria como el eritema se resolvieron por completo.

En caso de sobredosis, deben aplicarse las medidas de apoyo que resulten necesarias, incluida una suficiente protección frente a las fuentes lumínicas intensas (p. ej., luz solar directa).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes utilizados en la terapia fotodinámica, código ATC: L01XD04

Mecanismo de acción

El (5-ALA), es un precursor bioquímico natural del hemo que se metaboliza mediante una serie de reacciones enzimáticas a porfirinas fluorescentes, especialmente a (PPIX). La administración de un exceso de 5-ALA exógeno evita el control de retroalimentación negativo y se produce acumulación de PPIX en el tejido diana. En presencia de luz visible, la fluorescencia de PPIX (efecto fotodinámico) en cierto tejido diana puede ser utilizado para diagnóstico fotodinámico.

Efectos farmacodinámicos

La administración sistémica de 5-ALA da lugar a una sobrecarga del metabolismo celular de las porfirinas y a la acumulación de PPIX en diversos epitelios y tejidos cancerosos. También se ha demostrado que el tejido de los gliomas malignos (de grados III y IV de la OMS, p. ej., glioblastoma, gliosarcoma o astrocitoma anaplásico) sintetiza y acumula porfirinas en respuesta a la administración de 5-ALA. La concentración de PPIX es significativamente más baja en la sustancia blanca que en la corteza y el tumor. El tejido que circunda al tumor y el cerebro normal también pueden resultar afectados. Sin embargo, la formación de PPIX inducida por 5-ALA es significativamente más alta en el tejido maligno que en el cerebro normal.

Por el contrario, en los tumores de bajo grado (grados I y II de la OMS, p. ej., oligodendroglioma) no se pudo observar fluorescencia tras la administración del principio activo. Los meduloblastomas o las metástasis cerebrales mostraron resultados incoherentes o ausencia de fluorescencia.

El fenómeno de la acumulación de PPIX en los gliomas malignos de grados III y IV de la OMS se puede explicar por una mayor captación de 5-ALA en el tejido tumoral o por un patrón alterado de expresión o actividad de las enzimas (p. ej., de la ferroquelatasa) implicadas en la biosíntesis de hemoglobina en las células tumorales. Entre las posibles explicaciones para esta captación aumentada de 5-ALA se encuentran una interrupción de la barrera hematoencefálica, un aumento de la neovascularización y una sobreexpresión de los transportadores de membrana en el tejido del glioma.

Tras la excitación con luz azul ($\lambda = 400-410$ nm), la PPIX es intensamente fluorescente (pico a $\lambda = 635$ nm) y puede visualizarse tras la realización de una serie de modificaciones pertinentes en un microscopio neuroquirúrgico estándar.

La emisión de fluorescencia se puede clasificar como intensa (sólida) fluorescencia roja (corresponde a tejido tumoral sólido y vital) y como vaga fluorescencia rosa (corresponde a células tumorales infiltrantes), en tanto que el tejido cerebral normal exento de niveles aumentados de PPIX refleja la luz azul-violeta y aparece de color azul.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo de fase I/II en el que participaron 21 pacientes, se detectó una relación dosis-eficacia entre los niveles de dosificación y la extensión y la calidad de la fluorescencia en el núcleo tumoral: dosis más altas de 5-ALA HCl potenciaron la calidad y la extensión de la fluorescencia en el núcleo tumoral en comparación con la demarcación de este bajo iluminación blanca estándar de modo monótono y no descendente. Se determinó que la dosis más alta (20 mg/kg de peso corporal) era la más eficaz.

Se encontró un valor predictivo positivo de la fluorescencia tisular del 84,8 % (IC del 90 %: 70,7 %-93,8 %). Este valor se definió como el porcentaje de pacientes con identificación de células tumorales positiva en todas las biopsias extraídas de zonas de fluorescencia débil e intensa. El valor predictivo positivo de la fluorescencia intensa fue mayor (100,0 %; IC del 90 %: 91,1 %-100,0 %) que el de la fluorescencia débil (83,3 %; IC del 90 %: 68,1 %-93,2 %). Los resultados se basaron en un ensayo de fase II en el que participaron 33 pacientes tratados con 5-ALA HCl en dosis de 20 mg/kg de peso corporal.

La fluorescencia resultante se utilizó como marcador intraoperatorio para el tejido de glioma maligno con el fin de mejorar la resección quirúrgica de estos tumores.

En un ensayo de fase III en el que participaron 349 pacientes con presunto glioma maligno candidato a resección completa del tejido tumoral potenciador de contraste, se aleatorizó a los pacientes a resección guiada por fluorescencia tras la administración de 20 mg/kg de peso corporal de 5-ALA HCl o a resección convencional bajo luz blanca. El tejido tumoral potenciador de contraste se reseco por completo en un 64 % de los pacientes del grupo experimental, frente a un 38 % de los pacientes del grupo control ($p < 0,0001$).

En la visita efectuada seis meses después de la resección tumoral, el 20,5 % de los pacientes tratados con 5-ALA y el 11 % de los pacientes sometidos a cirugía estándar estaban vivos y sin progresión. La diferencia era estadísticamente significativa usando la prueba de chi cuadrado ($p = 0,015$).

En este estudio no se observó un aumento significativo de la supervivencia global; no obstante, el ensayo no contaba con la potencia estadística necesaria para detectar tal diferencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Este medicamento presenta una buena solubilidad en las soluciones acuosas. Tras la ingestión, el 5-ALA no es fluorescente por sí mismo, pero es captado por el tejido tumoral (ver sección 5.1) y sufre un metabolismo intracelular que da lugar a porfirinas fluorescentes, sobre todo (PPIX).

Absorción

El 5-ALA en forma de solución bebible se absorbe rápida y completamente y las concentraciones plasmáticas máximas de 5-ALA se alcanzan 0,5-2 horas después de la administración oral de 20 mg/kg de peso corporal. Las concentraciones plasmáticas retornan a los valores basales 24 horas después de la administración de una dosis oral de 20 mg/kg de peso corporal. No se ha estudiado la influencia de los alimentos debido a que este medicamento se suele administrar con el estómago vacío antes de la inducción de la anestesia.

Distribución y biotransformación

El 5-ALA es captado preferentemente por el hígado, el riñón, los endotelios y la piel, así como por los gliomas malignos (de grados III y IV de la OMS), y metabolizado a PPIX fluorescente. Las concentraciones plasmáticas máximas de PPIX se alcanzan cuatro horas después de la administración oral de 20 mg/kg de peso corporal de 5-ALA HCl. Las concentraciones plasmáticas de PPIX disminuyen rápidamente durante las 20 horas siguientes y dejan de ser detectables 48 horas después de la administración. A la dosis oral recomendada de 20 mg/kg de peso corporal, los cocientes de fluorescencia entre el tumor y el cerebro normal son generalmente altos y ofrecen un lúcido contraste para la percepción visual del tejido tumoral bajo luz azul-violeta durante un mínimo de 9 horas.

Además del tejido tumoral, se ha notificado una tenue fluorescencia del plexo coroideo. El 5-ALA también es captado y metabolizado a PPIX por otros tejidos, como, p. ej., el hígado, los riñones o la piel (ver sección 4.4). La unión a proteínas plasmáticas del 5-ALA es desconocida.

Eliminación

El 5-ALA se elimina rápidamente con una semivida terminal de 1-3 horas. Aproximadamente el 30 % de una dosis de 20 mg/kg de peso corporal administrada por vía oral se excreta sin cambios por la orina en un periodo de 12 horas.

Linealidad/No linealidad

Existe una proporcionalidad de dosis entre el AUC_{0-inf} de los valores de 5-ALA y las diferentes dosis orales de este medicamento.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha investigado la farmacocinética del 5-ALA en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado experimentos farmacológicos de seguridad estándar bajo protección lumínica en ratones, ratas y perros. La administración de 5-ALA no influye sobre el funcionamiento del tracto gastrointestinal ni del sistema nervioso central. No se puede descartar un ligero aumento de la natriuresis.

La administración única de altas dosis de 5-ALA a ratones o ratas lleva a hallazgos inespecíficos de intolerancia sin anomalías macroscópicas ni signos de toxicidad retardada. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas efectuados en ratas y perros demuestran la existencia de reacciones adversas dependientes de la dosis que consisten en cambios en la histología de los conductos biliares (no reversibles durante un periodo de recuperación de 14 días), un aumento transitorio de las transaminasas, la LDH, la bilirrubina total, el colesterol total, la creatinina y la urea y vómitos (solo en perros). En dosis más altas, se produjeron signos de toxicidad sistémica (parámetros cardiovasculares y respiratorios) en perros anestesiados: con dosis de 45 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa, se registró un ligero descenso de la presión arterial periférica y de la presión sistólica del ventrículo izquierdo. Cinco minutos después de la administración, se habían alcanzado de nuevo

los valores basales. Los efectos cardiovasculares observados se consideran relacionados con la vía de administración intravenosa.

La fototoxicidad observada tras el tratamiento *in vitro* e *in vivo* con 5-ALA guarda, de forma obvia, una estrecha relación con la inducción de la síntesis de PPIX dependiente de la dosis y del tiempo en las células o tejidos irradiados. Se observan destrucción de las células sebáceas, necrosis epidérmica focal con inflamación aguda transitoria y cambios reactivos difusos en los queratinocitos, así como edema secundario transitorio e inflamación de la dermis. La piel expuesta a la luz se recuperó por completo, excepto por una persistente reducción en el número de folículos pilosos. Por ello, se recomienda adoptar medidas generales de protección frente a la luz para la piel y los ojos durante al menos 24 horas después de la administración de este medicamento.

Aunque no se han realizado estudios fundamentales sobre el 5-ALA en relación con los procesos de reproducción y desarrollo, se puede concluir que la síntesis de porfirinas inducida por el 5-ALA puede causar actividad embriotóxica en los embriones de ratón, rata y pollo únicamente en condiciones de exposición lumínica directa concomitante. Por consiguiente, este medicamento no debe administrarse a mujeres embarazadas. El tratamiento con una dosis única excesiva de 5-ALA en ratas provocó un deterioro reversible de la fertilidad en los machos durante las dos semanas siguientes a la administración de la dosis.

La mayoría de los estudios de genotoxicidad realizados en la oscuridad no han revelado un potencial genotóxico del 5-ALA. Potencialmente, el compuesto induce fotogenotoxicidad tras irradiación o exposición lumínica subsiguiente, lo que está obviamente relacionado con la inducción de la síntesis de porfirinas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad *in vivo* a largo plazo. No obstante, teniendo en cuenta su indicación terapéutica, es posible que un tratamiento único por vía oral con 5-ALA HCl no se relacione con ningún riesgo carcinogénico potencial serio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Frasco sellado

3 años

Solución reconstituida

La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio tipo I incoloro, con tapón de caucho de butilo que contiene 1,5 g de polvo para reconstituir en 50 ml de agua potable.

Tamaños de envases: 1, 2 y 10 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución oral se prepara disolviendo la cantidad de polvo incluida en un frasco en 50 ml de agua potable. Un frasco de Gliolan 30 mg/ml polvo para solución oral reconstituido en 50 ml de agua potable corresponde a una dosis total de 1500 mg de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl). La solución reconstituida es un líquido claro de aspecto incoloro a ligeramente amarillento.

Gliolan es de un solo uso y cualquier contenido restante tras el primer uso debe ser eliminado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Tel.: + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/413/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 07/septiembre/2007

Fecha de la última renovación: 30/agosto/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Gliolan solo debe ser utilizado por neurocirujanos que hayan asistido a un curso de formación acorde con los estándares descritos a continuación:

Antes del lanzamiento del producto, el TAC, en convenio con las autoridades competentes de los Estados Miembros, pondrá en marcha:

- Un curso de formación para neurocirujanos destinado a minimizar los riesgos y a respaldar el uso seguro y eficaz del medicamento. El curso de formación se impartirá en centros de formación cualificados utilizando para ello docentes también cualificados. Este curso versará sobre las medidas encaminadas a minimizar los acontecimientos adversos asociados con la cirugía guiada por fluorescencia mediante el uso de Gliolan (en particular, los acontecimientos adversos serios neurológicos) a través de una adecuada educación en torno a:
 - a) La teoría y los principios fundamentales de la cirugía guiada por fluorescencia mediante el uso de Gliolan y la resección de los gliomas malignos, incluidos los métodos de identificación de las regiones funcionales
 - b) Las instrucciones internas del centro sobre el uso del microscopio de fluorescencia, incluidos sus inconvenientes y el reconocimiento de problemas
 - c) La diferenciación de la intensidad de la fluorescencia, el mantenimiento de las distancias de seguridad con respecto a las áreas funcionales, etc.
 - d) La práctica de la cirugía guiada por fluorescencia mediante el uso de Gliolan (incluida la participación en al menos un caso de cirugía guiada por fluorescencia mediante el uso de Gliolan en un quirófano con las instrucciones internas del centro sobre el uso del microscopio o una demostración en vídeo de una resección guiada por fluorescencia)
 - e) Los conocimientos actuales sobre los beneficios y los riesgos de la cirugía citorreductora en el tratamiento de los pacientes con gliomas malignos
 - f) La base teórica de la acumulación de porfirinas en los gliomas malignos
 - g) Los principios técnicos que subyacen a las resecciones guiadas por fluorescencia mediante el uso de Gliolan
 - h) Cómo identificar candidatos adecuados para las resecciones guiadas por fluorescencia mediante el uso de Gliolan
 - i) Cómo aplicar Gliolan siguiendo una pauta correcta en cuanto a dosificación y a momento de administración y comprensión de la importancia del uso concurrente de corticosteroides
 - j) Cómo identificar a los pacientes que presenten riesgo de sufrir déficits neurológicos utilizando las resecciones guiadas por fluorescencia mediante el uso de Gliolan, con especial énfasis en las afasias y en otros déficits focales críticos
 - k) Las técnicas de reducción intraoperatoria del riesgo (técnicas microquirúrgicas, monitorización neurofisiológica, elección del abordaje) y cómo ponerlas en práctica
 - l) Cómo identificar la fluorescencia con fines de resección a través del uso del microscopio quirúrgico en un entorno práctico de quirófano
 - m) Los beneficios y los riesgos de las resecciones guiadas por fluorescencia mediante el uso de Gliolan

Los requisitos mínimos que debe cumplir un docente cualificado son:

- Certificación como neurocirujano por parte de la comisión de especialidad correspondiente de conformidad con los requisitos locales y nacionales
- Participación previa satisfactoria en un curso de formación o curso equivalente durante el ensayo de fase III
- Experiencia en la realización de intervenciones quirúrgicas guiadas por fluorescencia mediante el uso de Gliolan en al menos 20 casos

Los requisitos mínimos que debe cumplir un centro de formación cualificado son:

- Microscopio modificado para resecciones guiadas por fluorescencia
- Suficiente número de casos (al menos 10 pacientes al año) de gliomas malignos (de grados III y IV de la OMS)
- Técnicas de monitorización neurofisiológica para la cirugía en regiones cerebrales funcionales

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gliolan 30 mg/ml polvo para solución oral
clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un frasco contiene 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico, que corresponden a 1,5 g de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

Un ml de solución reconstituida contiene 23,4 mg de ácido 5-aminolevulínico, que corresponden a 30 mg de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución oral

1 frasco

2 frascos

10 frascos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía oral tras reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Periodo de validez de la solución reconstituida: 24 horas a 25°C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Frasco de un solo uso: desechar todo el contenido restante tras el primer uso.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/413/001
EU/1/07/413/002
EU/1/07/413/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gliolan 30 mg/ml polvo para solución oral
clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un frasco contiene 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico, que corresponden a 1,5 g de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía oral tras reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Frasco de un solo uso: desechar todo el contenido restante tras el primer uso.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac GmbH

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Gliolan 30 mg/ml polvo para solución oral clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Gliolan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Gliolan
3. Cómo tomar Gliolan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gliolan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gliolan y para qué se utiliza

Gliolan se utiliza para la visualización de ciertos tumores cerebrales (llamados gliomas malignos) durante la cirugía tumoral.

Gliolan contiene una sustancia denominada ácido aminolevulínico (5-ALA). La captación de 5-ALA es mayor en las células tumorales, que lo transforman en otra sustancia similar. Si a continuación el tumor se expone a una luz azul, esta nueva sustancia emite una luz rojo-violeta que ayuda a distinguir mejor entre el tejido normal y el tejido tumoral. Esto ayuda al cirujano a eliminar el tumor y a respetar al mismo tiempo el tejido sano.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Gliolan

No tome Gliolan

- si es alérgico al 5-ALA o a las porfirinas;
- en caso de porfiria de tipo agudo o crónico, presunta o confirmada (trastornos hereditarios o adquiridos de ciertas enzimas de la ruta de síntesis del pigmento rojo de la sangre);
- en caso de embarazo, presunto o confirmado.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Gliolan.

- Por 24 horas tras la administración de este medicamento, proteja **sus ojos y la piel de una luz intensa** (por ejemplo, iluminación quirúrgica, luz solar directa o luz interior concentrada brillante).
- Si sufre o ha sufrido en el pasado una **enfermedad cardíaca**, debe informar a su médico. En este caso, este medicamento debe emplearse con precaución debido a que puede producirse un descenso de la presión arterial.

Insuficiencia renal o hepática

No se han efectuado ensayos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por consiguiente, este medicamento debe usarse con precaución en dichos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

No existen instrucciones especiales para el uso de este medicamento en pacientes de edad avanzada con función orgánica normal.

Niños y adolescentes (<18 años)

No hay experiencia con Gliolan en niños y adolescentes. Por lo tanto, este medicamento no está recomendado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Gliolan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, especialmente aquellos que puedan causar problemas cutáneos cuando se pone la piel bajo una luz intensa (por ejemplo, ciertos tipos de medicamentos llamados antibióticos), pero también los adquiridos sin receta (por ejemplo, extractos de hipericina o hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*).

Se ha comunicado un caso de quemadura solar grave de 5 días de duración en un paciente tras el uso de este medicamento y un extracto de hipericina. No debe tomar ninguno de estos productos durante las 2 semanas siguientes al uso de Gliolan.

Durante las 24 horas siguientes a la toma de Gliolan, evite el uso de cualquier otro medicamento que pueda causar daños al hígado.

Toma de Gliolan con alimentos y bebidas

Generalmente, este medicamento se utiliza una sola vez, en concreto, 2-4 horas antes de la anestesia para la cirugía de ciertos tumores cerebrales denominados gliomas. No debe comer ni beber durante al menos 6 horas antes del inicio de la anestesia.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se sabe si Gliolan puede causar daños al embrión o feto. No use este medicamento si está embarazada.

Lactancia

No se sabe si este medicamento pasa a la leche materna. Las madres que estén dando el pecho a un bebé no deben hacerlo durante las 24 horas siguientes al tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento por sí mismo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

3. Cómo tomar Gliolan

Este medicamento es un polvo que debe mezclarse primero, antes de su uso, con agua potable. Este procedimiento siempre será efectuado por un farmacéutico o un profesional de enfermería y nunca por usted. La dosis habitual es de 20 mg de 5-ALA HCl por kilogramo de peso corporal. El farmacéutico o el profesional de enfermería calculará la dosis exacta que usted necesita y la cantidad de solución (en ml) que tiene que beber. Usted tendrá que beber la solución preparada a las 2-4 horas antes de la anestesia.

Si la cirugía se pospone más de 12 horas, se debe reprogramar para el día siguiente o para más adelante. Se puede tomar otra dosis de este medicamento 2-4 horas antes de la anestesia.

Si toma más Gliolan del que debe

Si ha tomado más Gliolan del que debiera, su médico decidirá qué medidas es necesario tomar para evitar cualquier tipo de problema, incluida una suficiente protección frente a la luz intensa (por ejemplo, luz solar directa).

Si olvidó tomar Gliolan

Este medicamento se administra una sola vez el día de la cirugía, 2-4 horas antes del inicio de la anestesia. Si ha olvidado tomar este medicamento durante este periodo de tiempo, no es aconsejable tomarlo justo antes del inicio de la anestesia. En este caso, tanto la anestesia como la cirugía deben posponerse durante al menos 2 horas, si es posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más graves incluyen alteraciones leves del recuento de células sanguíneas (células rojas y blancas, plaquetas), trastornos que afectan el sistema nervioso (trastornos neurológicos) como parálisis parcial que afecta un lado del cuerpo (hemiparesis) y coágulos de sangre que pueden obstruir los vasos sanguíneos (tromboembolismo). Efectos adversos observados con mayor frecuencia son sensación de malestar (vómitos), ganas de vomitar (nauseas) y un leve incremento de algunas enzimas (transaminasas, γ -GT, amilasa) o bilirrubina (un pigmento biliar producido en el hígado por la destrucción del pigmento rojo) en la sangre.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquier malestar.

Los efectos adversos se dividen en las siguientes dos categorías:

- efectos adversos inmediatos después de haber tomado Gliolan y antes de la anestesia
- efectos adversos combinados del Gliolan, la anestesia y la resección del tumor.

Tras el uso de Gliolan y antes del inicio de la anestesia, pueden producirse los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Sensación de malestar (náuseas), disminución de la presión arterial (hipotensión), reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema, de aspecto similar al de una quemadura solar).

En combinación con la anestesia y la resección tumoral, pueden producirse otros efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Alteraciones leves de los recuentos de células sanguíneas (glóbulos rojos y blancos, plaquetas) y ligero aumento de algunas enzimas (transaminasas, γ -GT, amilasa) o de la bilirrubina (un pigmento biliar producido en el hígado como consecuencia de la destrucción del pigmento rojo de la sangre) en la sangre. Estos hallazgos alcanzan sus niveles máximos a los 7-14 días después de la cirugía. Los cambios se resolverán completamente en el plazo de unas semanas. Habitualmente, usted no sufrirá síntoma alguno cuando se produzcan estos cambios.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Sensación de malestar (náuseas), indisposición (vómitos), trastornos que afectan al sistema nervioso (trastornos neurológicos), como parálisis parcial de un lado del cuerpo (hemiparesia), pérdida total o parcial de la capacidad para usar o comprender el lenguaje (afasia), crisis epilépticas (convulsiones) y ceguera de la mitad del campo de visión en uno o ambos ojos (hemianopsia), y coágulos de sangre que pueden obstruir los vasos sanguíneos (tromboembolismo).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
Disminución de la presión arterial (hipotensión), hinchazón del cerebro (edema cerebral).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Disminución del sentido del tacto (hipoestesia), y deposiciones sueltas o acuosas (diarrea).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gliolan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gliolan

El principio activo es clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl). Un frasco contiene 1,17 g de ácido 5 aminolevulínico (5-ALA), que corresponden a 1,5 g de 5-ALA HCl.

Un ml de solución reconstituida contiene 23,4 mg de ácido 5-ALA, que corresponden a 30 mg de 5-ALA HCl.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es un polvo para solución oral. El polvo es una masa compacta de color blanco a blanquecino. La solución reconstituida es un líquido claro de aspecto incoloro a ligeramente amarillento.

Gliolan se suministra en un frasco de vidrio y se presenta en envases de 1, 2 y 10 frascos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

Tel.: + 49 4103 8006 0

Fax: + 49 4103 8006 100

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.