

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 5.6.

4.3 Contraindicaciones

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

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).

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. 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 cardiacos	Poco frecuentes: hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: reacción de foto sensibilidad, fotodermatitis

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 cardiacos	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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Ninguno

5.2 Incompatibilidades

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

5.3 Periodo de validez

Frasco sellado

4 años

Solución reconstituida

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

5.4 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 5.3.

5.5 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.

5.6 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.

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/413/001-003

8. 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

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

28/04/2023

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

10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Y CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS. USO HOSPITALARIO.

11. PRESENTACIÓN Y PVP(IVA)

GLIOLAN 30 mg/ml POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL, 1 vial, C.N. 661524, PVPIVA : 1.077,35 euros.