

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Gliolan 30 mg/ml pó para solução oral.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco contém 1,17 g de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), correspondente a 1,5 g de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl).

Um ml de solução reconstituída contém 23,4 mg de 5-ALA, correspondente a 30 mg de 5-ALA HCl.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

O pó é um sólido branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Gliolan é indicado em adultos para a visualização de tecidos malignos durante a cirurgia de glioma maligno (OMS, grau III e IV).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento só deve ser utilizado por neurocirurgiões experientes e familiarizados com a cirurgia de gliomas malignos e com profundos conhecimentos da anatomia funcional do cérebro, que tenham frequentado um curso de formação completo sobre cirurgia guiada por fluorescência.

#### Posologia

A dose recomendada é 20 mg de 5-ALA HCl por quilograma de peso corporal.

O número total de frascos necessário para se obter a dose desejada para o doente individual pode ser determinada de acordo com a equação abaixo (arredondado para o frasco cheio mais próximo):

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

O volume de administração necessário para se obter a dose desejada para o doente individual pode ser calculada de acordo com a equação abaixo:

$$\text{Volume de administração (ml)} = \frac{\text{Peso corporal do doente (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

#### *Compromisso renal ou hepático*

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal ou hepático com relevância clínica. Por conseguinte, este medicamento deve ser usado com cuidado em tais doentes.

#### *Idosos*

Não há instruções especiais para a utilização em doentes idosos com funções normais ao nível dos órgãos.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Gliolan em crianças e adolescentes com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

A solução deverá ser administrada por via oral três horas (intervalo de 2-4 horas) antes da anestesia. A utilização de 5-ALA em condições diferentes das utilizadas nos ensaios clínicos envolve um risco indeterminado.

Se a cirurgia for adiada por um período superior a 12 horas, a cirurgia deverá ser reagendada para o dia seguinte ou mais tarde. Pode ser tomada outra dose deste medicamento 2-4 horas antes da anestesia.

### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade a substância ativa ou às porfirinas.
- Tipos agudos ou crónicos de porfíria.
- Gravidez (ver secções 4.6 e 5.3).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A fluorescência do tecido cerebral, induzida pelo 5-ALA, não fornece informações sobre a função neurológica subjacente do tecido. Por conseguinte, a ressecção de tecido fluorescente deve ser ponderada cuidadosamente tendo em conta a função neurológica de tecido fluorescente.

Deve-se ter um cuidado especial com os doentes com um tumor na proximidade imediata de uma função neurológica importante e défices focais preexistentes (por exemplo, afasia, perturbações visuais e parestesia) que não melhoram com o tratamento com corticosteroides. Nestes doentes, concluiu-se que a ressecção guiada por fluorescência constituía um risco mais elevado de défices neurológicos críticos. Uma distância segura para zonas corticais e estruturas subcorticais eloquentes de, pelo menos, 1 cm deve ser mantida independente do grau de fluorescência.

Em todos os doentes com um tumor na proximidade de uma importante função neurológica, devem ser utilizadas medidas pré-operatórias ou intraoperatórias para localizar a função relacionada com o tumor, de modo a manter as distâncias de segurança.

Podem ocorrer resultados falsos negativos e falsos positivos com a utilização de 5-ALA para a visualização intraoperatória de glioma maligno. Tecidos não fluorescentes no campo cirúrgico não excluem a presença de um tumor em doentes com glioma. Por outro lado, pode observar-se fluorescência em áreas de tecido cerebral anormal (como por exemplo, astrocitos reativos, células atípicas), tecido necrótico, inflamação, infeções (como por exemplo, infeções fúngicas ou bacterianas e abscessos), linfoma do SNC ou metástases de outros tipos de tumores.

Após a administração deste medicamento, a exposição dos olhos e da pele a fontes de luz fortes (como por exemplo, iluminação de trabalho, luz solar direta ou luz interior de foco intenso) deve ser evitada durante 24 horas.

A coadministração de outras substâncias potencialmente fototóxicas (como por exemplo, tetraciclinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, extratos de hipericina) deve ser evitada (ver também secção 5.3).

Num período de 24 horas após a administração, devem ser evitados outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Em doentes com uma doença cardiovascular preexistente, este medicamento deve ser usado com cuidado, visto que a documentação científica revelou um decréscimo das tensões arteriais sistólicas e diastólicas, tensões sistólicas e diastólicas da artéria pulmonar, assim como resistência vascular pulmonar.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os doentes não devem ser expostos a qualquer agente fotosensibilizador até 2 semanas após a administração de Gliolan.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de 5-ALA em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Alguns estudos limitados em animais sugerem uma atividade embriotóxica do 5-ALA com a exposição à luz (ver secção 5.3). Por conseguinte, Gliolan não deve ser utilizado durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se o 5-ALA ou o seu metabolito protoporfirina IX (PPIX) é excretado no leite humano. A excreção do 5-ALA ou do PPIX no leite não foi estudada em animais. A amamentação deve ser interrompida durante 24 horas depois do tratamento com este medicamento.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis relativos à influência de 5-ALA sobre a fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante. O tratamento em si terá efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas após a utilização deste medicamento na ressecção de glioma guiada por fluorescência dividem-se nas seguintes duas categorias:

- reações imediatas após a administração oral do medicamento, antes da indução da anestesia (= efeitos secundários específicos da substância ativa)
- efeitos combinados do 5-ALA, da anestesia e da ressecção do tumor (= efeitos laterais específicos do procedimento).

Os efeitos secundários mais graves incluem anemia, trombocitopenia, leucocitose, distúrbios neurológicos e tromboembolismo. Outros efeitos secundários observados com frequência incluem vômitos, náuseas e subida dos níveis de bilirrubina sanguínea, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase e amilase sanguínea.

##### Resumo em tabela das reações adversas

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Muito raros ( $< 1/10\ 000$ )

Desconhecido (a frequência não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada um dos grupos de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

*Efeitos secundários específicos da substância:*

Cardiopatias	Pouco frequentes: hipotensão
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes: náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes: reação de fotossensibilidade, fotodermatose

*Efeitos secundários relacionados com o procedimento*

A extensão e a frequência dos efeitos secundários neurológicos relacionados com o procedimento dependem da localização do tumor cerebral e do grau de ressecção do tecido tumoral presente nas áreas cerebrais eloquentes (ver secção 4.4).

Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes: anemia, trombocitopenia, leucocitose
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: doenças neurológicas (como por exemplo, hemiparesia, afasia, convulsões, hemianopsia) Pouco frequentes: edema cerebral Muito raros: hipestesia
Cardiopatias	Pouco frequentes: hipotensão
Vasculopatias	Frequentes: tromboembolismo
Doenças gastrointestinais	Frequentes: vômitos, náuseas Muito raros: diarreia
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes: aumento da bilirrubina sanguínea, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamyltransferase, aumento da amilase sanguínea

Descrição de reações adversas selecionadas

Num ensaio de ramo único, incluindo 21 voluntários saudáveis do sexo masculino, o eritema da pele pode ter sido provocado pela exposição direta à luz UVA até 24 horas depois da administração oral de 20 mg de 5-ALA HCl/kg de peso corporal. Registou-se uma reação adversa ao medicamento sob a forma de náuseas ligeiras, em 1 dos 21 voluntários.

Noutro ensaio realizado num único centro, 21 doentes com glioma maligno foram sujeitos à administração de 0,2 mg, 2 mg ou 20 mg de 5-ALA HCl/kg de peso corporal, seguida da ressecção do tumor guiada por fluorescência. A única reação adversa registada neste ensaio foi um caso de queimadura solar leve, que ocorreu num doente tratado com a dose mais elevada.

Num ensaio de ramo único, incluindo 36 doentes com glioma maligno, foram registadas reações adversas relacionadas com o medicamento em 4 doentes (diarreia leve num doente; hipestesia moderada noutro doente; calafrios moderados num outro doente e hipotensão arterial 30 minutos depois da administração de 5-ALA num outro doente). Todos os doentes foram tratados com este medicamento, recebendo uma dose de 20 mg/kg de peso corporal, e submetidos a uma ressecção guiada por fluorescência. O período de seguimento foi de 28 dias.

Num ensaio comparativo, aberto de fase III (MC-ALS.3/GLI), 201 doentes com gliomas malignos receberam 5-ALA HCl numa dose de 20 mg/kg de peso corporal, e 176 desses doentes submeteram-se a uma ressecção guiada por fluorescência com subsequente radioterapia. 173 doentes foram submetidos à ressecção padrão sem administração do medicamento e sujeitos a subsequente radioterapia. O período de seguimento foi de, pelo menos, 180 dias depois da administração. As reações adversas, que possam ter estado, pelo menos, possivelmente relacionadas, foram registadas em 2/201 (1,0 %) dos doentes: vômitos ligeiros 48 horas depois da cirurgia e fotossensibilidade leve 48 horas depois da cirurgia do ensaio. Outro doente recebeu acidentalmente uma sobredosagem do medicamento (3.000 mg em vez de 1.580 mg). A insuficiência respiratória, que foi registada neste doente, foi tratada com a adaptação de ventilação e solucionada por completo. Foi observado um aumento transitório mais pronunciado das enzimas hepáticas sem sintomas clínicos nos doentes tratados com 5-ALA. Os valores máximos ocorreram entre 7 e 14 dias depois da administração. Foram

observadas subidas nos níveis de amilase, bilirrubina total e leucócitos, mas descidas nos níveis de trombócitos e eritrócitos; no entanto, as diferenças entre os grupos de tratamento não foram estatisticamente significativas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Num ensaio clínico, um doente de 63 anos com uma conhecida doença cardiovascular foi vítima de uma sobredosagem acidental de 5-ALA HCl (3.000 mg em vez de 1.580 mg). Durante a cirurgia, o doente desenvolveu uma insuficiência respiratória que conseguiu ser resolvida com a adaptação de ventilação. Após a cirurgia, o doente também apresentava um eritema facial. Foi afirmado que o doente tinha estado exposto a mais luz do que a permitida para o ensaio. A insuficiência respiratória e o eritema ficaram totalmente resolvidos.

Em caso de sobredosagem, devem ser fornecidas medidas de apoio, consoante a necessidade, incluindo a proteção suficiente contra fontes de luz fortes (como por exemplo, luz solar direta).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, sensibilizadores usados na terapia fotodinâmica; código ATC: L01XD04

#### Mecanismo de ação

O 5-ALA é um precursor bioquímico natural de heme que é metabolizado através de uma série de reações enzimáticas, em porfirinas fluorescentes, particularmente em PPIX. A síntese do 5-ALA é regulada por uma acumulação intracelular de heme livre via um mecanismo de *feedback* negativo. A administração em excesso de 5-ALA exógena evita o controlo de *feedback* negativo, e a acumulação de PPIX ocorre no tecido alvo. Na presença de luz visível, a fluorescência de PPIX (efeito fotodinâmico) em determinados tecidos alvo pode ser utilizada para a realização de um diagnóstico fotodinâmico.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A administração sistémica do 5-ALA resulta numa sobrecarga do metabolismo da porfirina celular e numa acumulação de PPIX em vários epitélios e tecidos cancerígenos. Também foi demonstrado que o tecido do glioma maligno (OMS – grau III e IV, como por exemplo, glioblastoma, gliossarcoma ou astrocitoma anaplásico) sintetiza e acumula porfirinas como resposta à administração de 5-ALA. A concentração do PPIX é significativamente mais baixa na matéria branca do que no córtex e no tumor. O tecido circundante ao tumor e o cérebro normal também podem ser afetados. No entanto, a

formação de PPIX, induzida pelo 5-ALA, é significativamente mais elevada nos tecidos malignos do que no cérebro normal.

Pelo contrário, em tumores de baixo grau (OMS – graus I e II, como por exemplo, oligodendroglioma) não pôde ser observada qualquer fluorescência após a administração da substância ativa. Os meduloblastomas ou metástases cerebrais revelaram resultados inconsistentes ou não fluorescência.

O fenómeno da acumulação de PPIX nos gliomas malignos de grau III e IV, segundo a OMS, pode ser explicado por uma absorção de 5-ALA mais elevada no tecido tumoral ou por um padrão alterado de expressão ou por uma atividade enzimática (como por exemplo, ferroquelatase) envolvido na biossíntese da hemoglobina nas células tumorais. As explicações para uma absorção de 5-ALA mais elevada incluem uma rutura na barreira sangue/cérebro, um aumento da neovascularização e uma sobreexpressão dos transportadores de membrana no tecido do glioma.

Após a estimulação com luz azul ( $\lambda = 400-410$  nm), a PPIX é fortemente fluorescente (pico a  $\lambda = 635$  nm) e pode ser visualizada através de um microscópio neurocirúrgico padrão, sujeito às modificações adequadas.

A emissão de fluorescência pode ser classificada como fluorescência vermelha intensa (sólida) (corresponde ao tecido tumoral sólido e vital) e fluorescência rosa pálida (corresponde às células da infiltração do tumor), enquanto que o tecido cerebral normal, com falta de níveis acrescidos de PPIX, reflete a luz azul violeta e parece azul.

#### Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio de fase I/II, incluindo 21 doentes, foi detetada uma relação dose/eficácia entre os níveis de dose e a extensão e a qualidade da fluorescência no núcleo tumoral: doses mais elevadas de 5-ALA aumentam a qualidade da fluorescência e a sua extensão no núcleo tumoral, comparativamente à demarcação do núcleo tumoral sob iluminação branca padrão, monocromática e não decrescente. A dose mais elevada (20 mg/kg de peso corporal) foi determinada como sendo a mais eficaz.

Foi encontrado um valor preditivo positivo de fluorescência do tecido de 84,8 % (90 % IC: 70,7 %-93,8 %). Este valor foi definido como a percentagem de doentes com uma identificação positiva de células tumorais em todas as biópsias feitas em zonas de fluorescência fraca e forte. O valor preditivo positivo de fluorescência forte foi mais elevado (100,0 %; 90 % IC: 91,1 %-100,0 %) do que o da fluorescência fraca (83,3 %; 90 % IC: 68,1 %-93,2 %). Os resultados basearam-se num ensaio de fase II, incluindo 33 doentes que receberam uma dose de 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal.

A fluorescência resultante foi usada como um marcador intraoperatório para tecidos de glioma maligno com o objetivo de melhorar a ressecção cirúrgica destes tumores.

Num ensaio de fase III, 349 doentes com suspeita de glioma maligno, tratável com a ressecção completa do tumor realçado por contraste, foram selecionados aleatoriamente para uma ressecção guiada por fluorescência, após a administração de 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal, ou para uma ressecção convencional sob luz branca. Foi feita a ressecção do tumor realçado por contraste em 64 % dos doentes do grupo experimental, comparativamente aos 38 % do grupo de controlo ( $p < 0,0001$ ).

Na consulta, seis meses depois da ressecção do tumor, 20,5 % dos doentes tratados com 5-ALA e 11 % dos doentes submetidos à cirurgia padrão estavam vivos, aquando da consulta dos 6 meses, e sem sinais de progressão da doença. A diferença foi estatisticamente significativa, usando o teste do qui-quadrado ( $p = 0,015$ ).

Não foi observado um aumento significativo na sobrevivência geral, neste ensaio; no entanto, este não se destinava a detetar tal diferença.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Características gerais

Este medicamento apresenta uma boa solubilidade em soluções aquosas. Após a ingestão, o próprio 5-ALA não é fluorescente, mas é assimilado pelo tecido tumoral (ver secção 5.1) e é metabolizado, ao nível intracelular, em porfirinas fluorescentes, predominantemente, em PPIX.

#### Absorção

O 5-ALA como solução bebível é rápida e completamente absorvido, e os níveis plasmáticos máximos do 5-ALA são atingidos 0,5-2 horas depois da administração oral de 20 mg / kg de peso corporal. Os níveis plasmáticos voltam aos valores da linha de base, 24 horas depois da administração de uma dose oral de 20 mg / kg de peso corporal. A influência dos alimentos não foi investigada porque este medicamento é administrado, geralmente, com o estômago vazio, antes da indução da anestesia.

#### Distribuição e biotransformação

O 5-ALA é preferencialmente absorvido pelo fígado, rim, células endoteliais e pele, assim como pelos gliomas malignos (OMS – grau III e IV) e metabolizado em PPIX fluorescente. Quatro horas depois da administração oral de 20 mg de 5-ALA HCl / kg de peso corporal, é atingido o nível plasmático máximo da PPIX. Os níveis plasmáticos da PPIX descem rapidamente nas 20 horas subsequentes e não são detetáveis passadas 48 horas da administração. Com a dose oral recomendada de 20 mg / kg de peso corporal, a relação de fluorescência de cérebro normal/tumor é normalmente elevada e proporciona um contraste lúcido para a percepção visual do tecido tumoral, sob uma luz azul violeta, durante, pelo menos, 9 horas.

Além do tecido tumoral, foi registada uma ligeira fluorescência do plexo coroide. O 5-ALA também é absorvido e metabolizado em PPIX por outros tecidos, como por exemplo, o fígado, os rins ou a pele (ver secção 4.4). A ligação do 5-ALA às proteínas plasmáticas é desconhecida.

#### Eliminação

O 5-ALA é eliminado rapidamente com uma semivida terminal de 1-3 horas. Aproximadamente 30 % de uma dose oral de 20 mg / kg de peso corporal são excretados inalterados na urina, num período de 12 horas.

#### Linearidade/não linearidade

Há uma proporcionalidade de dose entre a  $AUC_{0-inf}$  dos valores do 5-ALA e as diferentes doses orais deste medicamento.

#### Compromisso renal ou hepático

Não foi investigada a farmacocinética do 5-ALA nos doentes com compromisso renal ou hepático.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram realizados padrões de segurança farmacológica, sob proteção de luz, em ratinhos, ratos e cães. A administração do 5-ALA não influencia a função dos sistemas nervoso central e gastrointestinal. Não pode ser excluído um ligeiro aumento de sódio na urina.

A administração única de doses elevadas de 5-ALA em ratinhos ou ratos leva a descobertas não-específicas de intolerância sem anomalias macroscópicas ou sinais de toxicidade retardada. Estudos de toxicidade, realizados com doses repetidas em ratos e em cães, demonstram reações adversas dependentes da dose, nomeadamente com alterações na histologia do ducto biliar (irreversível num período de recuperação de 14 dias), aumentos transitórios nas transaminases, na LDH, na bilirrubina total, no colesterol total, na creatinina e na ureia, e vômitos (só nos cães). Com doses mais elevadas, houve sinais de toxicidade sistémica (parâmetros cardiovasculares e respiratórios) no cão anestesiado: com 45 mg IV / kg de peso corporal, registou-se uma ligeira descida da tensão arterial periférica e da tensão ventricular esquerda sistólica. Cinco minutos depois da administração, os valores da linha de base tinham sido atingidos novamente. Foi considerado que os efeitos cardiovasculares observados estão relacionados com a via de administração intravenosa.

A fototoxicidade, observada após um tratamento *in vitro* e *in vivo* com 5-ALA, está obviamente e intimamente relacionada com uma indução, dependente da dose e do tempo, da síntese da PPIX nas

células ou tecidos irradiados. Foi observada a destruição de células sebáceas, necrose epidérmica focal com uma inflamação aguda transitória e alterações reativas difusas nos queratinócitos, assim como edema secundário transitório e inflamação da derme. A pele exposta à luz recuperou completamente, exceto numa redução persistente no número de folículos capilares. Por conseguinte, recomendam-se medidas de proteção para os olhos e para a pele, contra a luz em geral, durante, pelo menos, 24 horas após a administração deste medicamento.

Apesar de não terem sido feitos estudos essenciais sobre o comportamento do 5-ALA na reprodução e no desenvolvimento, é possível concluir que a síntese da porfirina induzida pelo 5-ALA pode levar a uma atividade embriotóxica nos embriões de ratinhos, de ratos e de pintos, só com a exposição direta concomitante à luz. Por conseguinte, este medicamento não deverá ser administrado a mulheres grávidas. Nos ratos, o tratamento com uma dose única excessiva de 5-ALA prejudicou reversivelmente a fertilidade masculina durante duas semanas, após a administração.

A maioria dos estudos de genotoxicidade realizados às escuras não revelou um potencial genotóxico para o 5-ALA. O composto induz potencialmente a fotogenotoxicidade, após uma subsequente irradiação ou exposição à luz, o que está obviamente relacionado com a indução da síntese da porfirina.

Não foram realizados estudos *in vivo* sobre a carcinogenicidade a longo prazo. No entanto, tendo em conta a indicação terapêutica, um tratamento oral único com 5-ALA pode não estar relacionado com qualquer risco carcinogénico potencial grave.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Não existentes.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco por abrir

4 anos.

#### Solução reconstituída

A solução reconstituída é física e quimicamente estável durante 24 horas, a 25°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro incolor de tipo I, com rolha de borracha butílica contendo 1,5 g de pó para reconstituição com 50 ml de água potável.

Apresentações: 1, 2 e 10 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução oral é preparada dissolvendo a quantidade de pó de um frasco em 50 ml de água potável. Um frasco de Gliolan de 30 mg/ml de pó para solução oral reconstituído em 50 ml de água potável corresponde a uma dose total de 1.500 mg de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl). A solução reconstituída é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelado.

O Gliolan destina-se a um uso único e qualquer conteúdo remanescente após a primeira utilização deverá ser eliminado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/413/001-003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 07 de setembro de 2007

Data da última renovação: 30 de agosto de 2012

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

15/07/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.