**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gliolan 30 mg/ml pulbere pentru soluție orală.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține acid 5-aminolevulinic (5-ALA) 1,17 g, corespunzător la clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl) 1,5 g.

Un ml din soluția reconstituită conține 5-ALA 23,4 mg, corespunzător la 5-ALA HCl 30 mg.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală.
Pulberea este albă până la aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Gliolan este indicat la adulți pentru vizualizarea țesutului malign în cursul intervenției chirurgicale pentru gliom malign (gradul III și IV OMS).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament poate fi utilizat numai de către neurochirurgi cu experiență, competenți în chirurgia glioamelor maligne, având cunoștințe aprofundate despre anatomia funcțională a creierului și care au efectuat un stagiu de pregătire în domeniul chirurgiei ghidate prin flurorescență.

<u>Doze</u>
Doza recomandată este de 20 mg de 5-ALA HCl pe kilogram greutate corporală.
Numărul total de flacoane necesare pentru obținerea dozei vizate pentru pacientul individual poate fi stabilit utilizând ecuația de mai jos (rotunjit ascendent la cel mai apropiat număr de flacoane întregi):

$$\textit{Număr de flacoane} = \frac{\textit{Greutatea corporală a pacientului (kg)}}{\textit{75 kg/flacon}}$$

Volumul de administrat necesar pentru obținerea dozei vizate pentru pacientul individual poate fi calculat utilizând ecuația de mai jos:

$$\textit{Volumul de administrat (ml)} = \frac{\textit{Greutatea corporală a pacientului (kg) x 20 mg/kg}}{\textit{30 mg/ml}}$$

*Insuficiența renală sau hepatică*
Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiența hepatică sau renală relevantă din punct de vedere clinic. De aceea, acest medicament trebuie utilizat cu atenție la astfel de pacienți.

*Vârstnici*
Nu există indicații speciale de utilizare la pacienți vârstnici cu organe normal funcționale.

*Copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Gliolan la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Soluția trebuie administrată oral cu trei ore (între 2 și 4 ore) înainte de anestezie. Utilizarea 5-ALA în alte condiții decât cele din cadrul studiilor clinice implică un risc nedeterminat.

În cazul amânării intervenției chirurgicale cu peste 12 ore, aceasta trebuie reprogramată pentru ziua următoare sau ulterior. O altă doză a acestui medicament poate fi luată în interval de 2-4 ore înainte de anestezie.

*Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*
Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau porfirine
- Forme acute sau cronice de porfirie
- Sarcină (vezi pct. 4.6 și 5.3)

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fluorescența țesutului cerebral indusă prin administrarea de 5-ALA nu furnizează informații despre funcția neurologică a țesutului subiacent. De aceea, trebuie evaluată cu atenție rezecția țesutului fluorescent în comparație cu funcția neurologică a țesutului fluorescent.

Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților care prezintă o tumoră în imediata vecinătate a unei zone cu funcții neurologice importante și cu deficitele focale preexistente (de exemplu afazie, tulburări de vedere și pareză) care nu se ameliorează la tratamentul cu corticosteroizi. S-a constatat că rezecția ghidată prin fluorescență la acești pacienți impune un risc mai crescut de deficite neurologice critice. Trebuie menținută o distanță de siguranță de minimum un centimetru față de ariile corticale și structurile subcorticale de importanță vitală, independent de gradul de fluorescență.
La toți pacienții care prezintă o tumoră în vecinătatea unei zone cu funcții neurologice importante trebuie luate măsuri pre- și intraoperatorii pentru localizarea acelei funcții față de tumoră în vederea menținerii distanțelor de siguranță.

Pot apărea rezultate fals negative și fals pozitive la utilizarea 5-ALA pentru vizualizarea intraoperatorie a gliomului malign. Absența fluorescenței țesutului în câmpul chirurgical nu exclude prezența tumorii la pacienții cu gliom. Pe de altă parte, fluorescența poate fi observată în zonele cu țesut cerebral anormal (cum sunt astrocite reactive, celule atipice), țesut necrotic, inflamație, infecții (cum sunt infecții fungice sau bacteriene și abcese), limfom la nivelul SNC sau metastaze în urma altor tipuri de tumori.

După administrarea acestui medicament se va evita timp de 24 de ore expunerea ochilor și a pielii la surse de lumină puternică (de ex.: iluminarea operatorie, lumina solară directă sau lumina de interior focalizată puternic).
Trebuie evitată administrarea simultană a altor substanțe potențial fototoxice (de ex.: tetracicline, sulfonamide, fluorochinolone, extracte de hipericin) (vezi și pct. 5.3).

Trebuie evitată administrarea altor medicamente potențial hepatotoxice în următoarele 24 de ore de la utilizare.

Acest medicament trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente, deoarece rapoartele din literatura de specialitate indică scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice, a presiunii sistolice și diastolice în artera pulmonară, ca și a rezistenței vasculare pulmonare.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pacienții nu trebuie expuși la nici un agent fotosensibilizator pe o perioadă de până la 2 săptămâni după administrarea de Gliolan.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Datele provenite din utilizarea 5-ALA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Unele studii limitate la animale evidențiază o activitate embriotoxică a 5-ALA, plus expunerea la lumină (vezi pct. 5.3). De aceea, Gliolan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă 5-ALA sau metabolitul acestuia, protoporfirina IX (PPIX), se excretă în laptele uman. Excreția de 5-ALA sau de PPIX în lapte nu a fost studiată la animale. După tratamentul cu acest medicament, alăptarea trebuie întreruptă timp de 24 de ore.

Fertilitatea
Nu sunt disponibile date cu privire la influența 5-ALA asupra fertilității.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante, tratamentul propriu-zis va avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
Reacțiile adverse observate după utilizarea acestui medicament destinat rezecției ghidate prin fluorescență a glioamelor se împart în următoarele două categorii:

- reacții imediate care apar după administrarea orală a medicamentului, înainte de inducerea anesteziei (= reacții adverse specifice substanței active)
- reacții combinate ale 5-ALA, anesteziei și rezecției tumorii (= reacții adverse specifice procedurii).

Cele mai grave reacții adverse includ anemie, trombocitopenie, leucocitoză, tulburări neurologice și tromboembolism. Alte reacții observate frecvent sunt: vărsături, greață și creșterea concentrațiilor de bilirubină sanguină, alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, gama-glutamiltransferază și amilază sanguină.

Tabel de sinteză a reacțiilor adverse
Foarte frecvente (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 și <1/10)
Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)
Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)
Foarte rare (<1/10 000)
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

*Reacții adverse specifice substanței:*

| | | |
|---|---|---|
| Tulburări cardiace | Mai puțin frecvente: | hipotensiune arterială |
| Tulburări gastro-intestinale | Mai puțin frecvente: | greață |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Mai puțin frecvente: | fotosensibilitate, fotodermatoză |

*Reacții adverse datorate procedurii*
Amploarea și frecvența reacțiilor adverse neurologice datorate procedurii depind de localizarea tumorii cerebrale și de gradul de rezecție a țesutului tumoral din ariile cerebrale de importanță vitală (vezi pct. 4.4)

| | | |
|---|---|---|
| Tulburări hematologice și limfatice | Foarte frecvente: | anemie, trombocitopenie, leucocitoză |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente: | tulburări neurologice (de exemplu: hemipareză, afazie, convulsii, hemianopsie) |
| | Mai puțin frecvente: | edem cerebral |
| | Foarte rare: | hipoestezie |
| Tulburări cardiace | Mai puțin frecvente: | hipotensiune arterială |
| Tulburări vasculare | Frecvente: | tromboembolism |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente: | vărsături, greață |
| | Foarte rare: | diaree |
| Tulburări hepatobiliare | Foarte frecvente: | creșterea bilirubinemiei, creșterea valorilor alaninaminotransferazei, creșterea valorilor aspartataminotransferazei, creșterea valorilor gama-glutamiltransferazei, creșterea amilazemiei |

Descrierea anumitor reacții adverse selectate
Într-un studiu cu un singur grup de 21 de voluntari de sex masculin sănătoși, este posibil ca eritemul cutanat să fi fost produs prin expunerea directă la lumina UVA în primele 24 de ore după administrarea orală a 20 mg/kg greutate corporală de 5-ALA HCl. S-a raportat o reacție adversă de greață ușoară la 1 din cei 21 de voluntari.

Într-un alt studiu unicentric, 21 de pacienți cu gliom malign au primit o doză de 0,2, 2, sau 20 mg/kg greutate corporală de 5-ALA HCl, urmată de rezecția tumorii ghidată prin fluorescență. Singura reacție adversă raportată în acest studiu a fost un caz de arsură solară ușoară care a apărut la un pacient tratat cu cea mai mare doză.

Într-un studiu cu un singur grup de 36 de pacienți cu gliom malign, s-au raportat reacții adverse din cauza medicamentului la 4 pacienți (diaree ușoară la un pacient, hipoestezie moderată la un alt pacient, frisoane moderate la un alt pacient și hipotensiune arterială la 30 de minute după administrarea de 5-ALA HCl la un alt pacient). Toți pacienții au primit o doză de 20 mg/kg greutate corporală de medicament și au suferit rezecție ghidată prin fluorescență. Timpul de urmărire a fost de 28 de zile.

Într-un studiu comparativ, deschis, de faza III (MC-ALS.3/GLI), 201 pacienți cu glioame maligne au primit 5-ALA HCl în doză de 20 mg/kg greutate corporală și 176 dintre acești pacienți au suferit rezecție ghidată fluorescent urmată de radioterapie. La 173 de pacienți, rezecția standard nu a fost precedată de administrarea medicamentului și a fost urmată de radioterapie. Timpul de urmărire după administrare a fost de cel puțin 180 de zile. S-au raportat reacții adverse cel puțin posibil legate de tratamentul aplicat la 2/201 (1,0 %) pacienți: vărsături ușoare la 48 de ore după operație și ușoară fotosensibilitate la 48 de ore după operație. Unui alt pacient i s-a administrat accidental un supradozaj de medicament (3000 mg în loc de 1580 mg). Insuficiența respiratorie raportată la acest pacient a fost gestionată prin adaptarea ventilației și a fost rezolvată complet. S-a observat o creștere tranzitorie mai pronunțată a valorilor plasmatice a enzimelor hepatice neînsoțită de simptome clinice la pacienții tratați cu 5-ALA. Valorile maxime au apărut între a 7-a și a 14-a zi după administrare. S-au observat valori crescute ale amilazei, bilirubinei totale și leucocitelor și valori scăzute ale trombocitelor și

eritrocitelor. Cu toate acestea, diferențele dintre grupurile de tratament nu au fost statistic semnificative.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare:

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

### 4.9 Supradozaj

În cadrul unui studiu clinic, unui pacient în vârstă de 63 de ani cu boală cardiovasculară cunoscută i s-a administrat accidental un supradozaj de 5-ALA HCl (3000 mg în loc de 1580 mg). În timpul operației, acesta a dezvoltat insuficiență respiratorie, care a fost gestionată prin adaptarea ventilației. După operație pacientul a prezentat, de asemenea, eritem facial. S-a consemnat că pacientul a fost expus la mai multă lumină decât era permis pentru studiu. Insuficiența respiratorie și eritemul au fost complet rezolvate.

În eventualitatea unui supradozaj, trebuie asigurate măsuri de susținere la nevoie, incluzând protecția suficientă față de sursele puternice de lumină (de exemplu lumina solară directă).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, medicamente utilizate în terapia fotodinamică, codul ATC: L01XD04

Mecanism de acțiune
5-ALA este un precursor biochimic natural al hemului, care este metabolizat printr-o serie de reacții enzimatice în porfirine fluorescente, în special PPIX. Sinteza de 5-ALA este reglată de acumularea intracelulară de hem liber printr-un mecanism de feedback negativ. Administrarea unui exces de 5-ALA exogen evită controlul feedbackului negativ și se produce o acumulare de PPIX în țesutul vizat. În prezența unei lumini vizibile, fluorescența PPIX (efectul fotodinamic) din anumite țesuturi vizate poate fi utilizată pentru diagnosticarea fotodinamică.

Efecte farmacodinamice
Administrarea sistemică a 5-ALA are drept rezultat încărcarea metabolismului celular al porfirinei și acumularea de PPIX în diferite epitelii și în țesuturile maligne. S-a demonstrat, de asemenea, că țesutul gliomului malign (gradul III și IV OMS, de exemplu: glioblastomul, gliosarcomul sau astrocitomul anaplastic) sintetizează și acumulează porfirine drept răspuns la administrarea de 5-ALA. Concentrația de PPIX este semnificativ mai mică în substanța albă decât în cortex și în tumoră. Pot fi afectate, de asemenea, țesutul care înconjoară tumora și creierul normal. Totuși, formarea de PPIX indusă de 5-ALA este semnificativ mai mare în țesutul malign decât în creierul normal.

Din contră, în cazul tumorilor de grad mic (gradul I și II OMS, de exemplu oligodendrogliomul) nu s-a observat fluorescență după aplicarea substanței active. Meduloblastoamele sau metastazele cerebrale au prezentat rezultate neconcludente sau nu au prezentat deloc fluorescență.

Fenomenul acumulării de PPIX în glioamele maligne de gradul III și IV OMS poate fi explicat printr-un aport mai mare de 5-ALA în țesutul tumoral sau printr-un tipar alterat de expresie sau de activitate a enzimelor (de exemplu ferochelataza) implicate în biosinteza hemoglobinei în celulele tumorale. Explicațiile pentru aportul crescut de 5-ALA includ o barieră hematoencefalică distrusă, neovascularizație crescută, și o expresie în exces a transportorilor membranari în țesutul gliomului.

După stimulare cu lumină albastră ($\lambda$ = 400-410 nm), PPIX este puternic fluorescentă (valoarea maximă la $\lambda$ = 635 nm) și poate fi vizualizată la un microscop neurochirurgical standard, după modificările adecvate.

Emisia fluorescentă poate fi clasificată în fluorescență roșu intens (solid) (corespunde țesutului tumoral solid, viabil) și fluorescență roz pal (corespunde celulelor tumorale infiltrative), în timp ce țesutul cerebral normal lipsit de nivele crescute de PPIX reflectă lumina albastru-violet și apare albastru.

Eficacitate și siguranță clinică
Într-un studiu clinic de faza I/II la 21 de pacienți, s-a detectat o relație doză-eficacitate între nivelele dozei și extinderea și calitatea fluorescenței din miezul tumorii: dozele mai mari de 5-ALA au mărit calitatea fluorescenței și extinderea fluorescenței în miezul tumorii, în comparație cu demarcația miezului tumorii la iluminare standard cu lumină albă în mod monoton, neîntrerupt. S-a stabilit că doza cea mai mare (20 mg/kg greutate corporală) a fost cea mai eficace.

A fost găsită o valoare predictibilă pozitivă a fluorescenței tisulare de 84,8 % (IÎ 90 %: 70,7 %-93,8 %). Această valoare a fost definită ca procentul de pacienți cu identificare pozitivă de celule tumorale la toate biopsiile prelevate din arii cu fluorescență slabă și fluorescență puternică. Valoarea predictibilă pozitivă a ariilor cu fluorescență puternică a fost mai ridicată (100,0 %; IÎ 90 %: 91,1 %-100,0 %) decât a celor cu fluorescență slabă (83,3 %; IÎ 90 %: 68,1 %-93,2 %). Rezultatele s-au bazat pe un studiu clinic de faza II la 33 de pacienți care primeau 5-ALA HCl în doză de 20 mg/kg greutate corporală.

Fluorescența rezultată a fost utilizată ca marker intraoperator pentru țesutul gliomului malign în scopul îmbunătățirii rezecției chirurgicale a acestor tumori.

Într-un studiu clinic de faza III la 349 de pacienți, suspecții de gliom malign supuși rezecției complete a tumorii cu contrast crescut au fost aleși întâmplător pentru rezecția ghidată fluorescent după administrarea a 20 mg/kg de 5-ALA HCl, sau pentru rezecția convențională sub lumină albă. Tumora cu contrast crescut a fost rezecată la 64 % dintre pacienții din grupul experimental, în comparație cu 38 % dintre pacienții din grupul de control ($p < 0,0001$).

La vizita după șase luni de la rezecția tumorii, 20,5 % dintre pacienții tratați cu 5-ALA și 11 % dintre pacienții supuși operației standard erau în viață fără agravare. Diferența a fost statistic semnificativă conform testului chi-pătrat ($p = 0,015$).
În acest studiu nu s-a observat nicio creștere semnificativă ratei de supraviețuire, însă prin acesta nu s-a urmărit depistarea unei astfel de diferențe.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale
Acest medicament prezintă o bună solubilitate în soluții apoase. După ingestie, 5-ALA nu este fluorescent, dar este preluat de țesutul tumoral (vezi pct. 5.1) și este metabolizat intracelular în porfirine fluorescente, cu precădere PPIX.

Absorbție
5-ALA sub formă de soluție buvabilă este rapid și complet absorbit, iar concentrația plasmatică maximă de 5-ALA este atinsă la 0,5-2 ore după administrarea orală a 20 mg/kg greutate corporală. Concentrațiile plasmatice revin la valorile de bază la 24 de ore după administrarea unei doze orale de

20 mg/kg greutate corporală. Nu s-a investigat influența hranei, deoarece acest medicament este administrat în general în condiții de repaus alimentar înainte de inducerea anesteziei.

Distribuție și metabolizare
5-ALA este preluat în mod preferențial de către ficat, rinichi, endotelii și piele, ca și de glioamele maligne (gradul III și IV OMS) și metabolizat în PPIX fluorescentă. La 4 ore după administrarea orală a 20 mg/kg greutate corporală de 5-ALA HCl, se atinge concentrația plasmatică maximă de PPIX. Concentrațiile plasmatice de PPIX scad rapid în decursul următoarelor 20 de ore și nu mai sunt de loc detectabile după 48 ore de la administrare. La doza orală recomandată de 20 mg/kg greutate corporală, raportul dintre fluorescența tumorii și a creierului normal este în mod obișnuit mare și oferă un contrast clar pentru percepția vizuală a țesutului tumoral în lumină albastru-violet pentru cel puțin 9 ore.

În afara țesutului tumoral, s-a raportat fluorescența slabă a plexului coroid. 5-ALA este de asemenea preluat și metabolizat în PPIX și de alte țesuturi, de ex. ficat, rinichi sau piele (vezi pct. 4.4). Nu se cunoaște legarea de proteinele plasmatice a 5-ALA.

Eliminare
5-ALA este eliminat rapid, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 1-3 ore. Aproximativ 30 % dintr-o doză administrată oral de 20 mg/kg greutate corporală se excretă neschimbată prin urină în decurs de 12 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate
Există o proporționalitate de doză între valorile $ASC_{0\text{-inf.}}$ ale 5-ALA și diferitele doze orale ale acestui medicament.

Insuficiență renală sau hepatică
Farmacocinetica 5-ALA la pacienții cu afecțiune renală sau hepatică nu a fost investigată.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

S-au întreprins experimente farmacologice standard de siguranță cu protecție față de lumină la șoareci, șobolani și câini. Administrarea 5-ALA nu influențează funcția tractului gastrointestinal și a sistemului nervos central. Nu este exclusă o ușoară creștere a saluriei.

Administrarea unică de doze mari de 5-ALA la șoareci sau șobolani conduce la constatări nespecifice legate de intoleranță fără anomalii macroscopice sau semne de toxicitate tardivă. Studiile privind toxicitatea la doze repetate întreprinse la șoareci și câini demonstrează existența reacțiilor adverse dependente de doză care produc modificări histologice ale ductului biliar (nereversibile în perioada de recuperare de 14 zile), creșterea tranzitorie a valorilor transaminazelor, LDH, bilirubinei totale, colesterolului total, creatininei, ureei și vărsături (numai la câini). Semnele de toxicitate sistemică (parametrii cardiovasculari și respiratori ) au apărut la doze mai mari la câinii anesteziați: la administrarea intravenoasă de 45 mg/kg greutate corporală s-a înregistrat o scădere ușoară a tensiunii arteriale periferice și a presiunii sistolice intraventriculare stângi. La cinci minute după administrare, s-au atins din nou valorile de bază.
Se consideră că efectele cardiovasculare înregistrate sunt legate de calea de administrare intravenoasă.

Fototoxicitatea observată în urma tratamentului *in vitro* și *in vivo* cu 5-ALA este în mod evident strâns legată de inducția sintezei de PPIX dependentă de doză și de timp, în celulele sau țesuturile iradiate. S-au observat distrugerea celulelor sebacee, necroza focală a epidermei însoțită de inflamație acută tranzitorie și de modificări reactive difuze ale keratinocitelor, ca și edemul secundar tranzitoriu și inflamația dermului. Pielea expusă la lumină s-a vindecat complet, cu excepția reducerii numărului de foliculi piloși. Ca urmare, sunt recomandate măsuri generale de protecție împotriva luminii a ochilor și a pielii cel puțin 24 de ore după administrarea acestui medicament

Deși nu s-au realizat studii pivot privind efectul 5-ALA asupra funcției de reproducere și a dezvoltării embrionare, se poate concluziona că sinteza porfirinei indusă de 5-ALA poate fi embriotoxică la

embrioni de șoarece, de șobolan și de găină numai în condițiile expunerii concomitente la lumina directă. De aceea, acest medicament este contraindicat la femeile gravide. Tratamentul cu o singură doză de 5-ALA în exces la șoareci a scăzut reversibil fertilitatea masculilor timp de două săptămâni după administrare.

Majoritatea studiilor asupra genotoxicității efectuate în condiții de întuneric nu au relevat vreun potențial genotoxic al 5-ALA. Compusul induce potențial fotogenotoxicitatea după iradiere ulterioară sau expunere la lumină, care este legată în mod evident de inducția sintezei de porfirină.
Nu au fost realizate studii pe termen lung *in vivo* asupra carcinogenității. Totuși, luând în considerare indicația terapeutică, este posibil ca administrarea unică orală de 5-ALA să nu fie corelată cu un potențial risc carcinogen grav.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis
4 ani

Soluția reconstituită
Soluția reconstituită este stabilă din punct de vedere fizico-chimic timp de 24 de ore la 25ºC.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă incoloră tip I, cu dop de cauciuc butilic, conținând 1,5 g pulbere pentru reconstituire în 50 ml de apă potabilă.
Mărimi ambalaj: 1, 2 și 10 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția orală se prepară prin dizolvarea cantității de pulbere conținută într-un flacon în 50 ml de apă potabilă. Un flacon de Gliolan 30 mg/ml pulbere pentru soluție orală reconstituit cu 50 ml de apă potabilă corespunde unei doze totale de 1500 mg clorhidrat al acidului 5-aminolevulinic (5-ALA HCl). Soluția reconstituită este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

Gliolan este exclusiv de unică folosință și orice conținut rămas după prima utilizare trebuie să fie eliminat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/413/001-003

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 septembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 august 2012

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

15/07/2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.