

Gliolan

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gliolan 30 mg/ml polvo para solución oral.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 1,17 g de [ácido 5 aminolevulínico](#), que corresponden a 1,5 g de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico [5-ALA](#)

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).

Stummer y col., han proporcionado recientemente nivel de evidencia 1b en la mejora notable de las tasas de resección y una supervivencia libre de progresión a seis meses en la cirugía guiada por fluorescencia (Stummer y col., 2006).

Toxicidad

La administración única de altas dosis de 5-ALA HCl a ratones o ratas lleva a hallazgos inespecíficos de intolerancia sin anomalías macroscópicas ni signos de toxicidad retardada.

Los estudios de toxicidad de 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 (sólo 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 HCl 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.

En la serie de Cortnum y Laursen, no hubo efectos secundarios tóxicos (Cortnum y Laursen, 2012).

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 pacientes 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 sólo 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.

La pauta de dosificación recomendada es de 20 mg de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico por kilogramo de peso corporal. La solución debe administrarse por vía oral tres horas (intervalo: 2-4 horas) antes de la inducción de la anestesia. El uso del 5-ALA en condiciones distintas a las empleadas en los ensayos clínicos conlleva un riesgo indeterminado.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

No hay experiencia en niños.

Pacientes de edad avanzada

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico 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, 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.

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 Se ha notificado un caso de reacción fototóxica aumentada (quemadura solar grave de 5 días de duración) en un paciente tras la administración concomitante de ácido 5-aminolevulínico y un extracto de hipericina (un agente fototóxico conocido). No se debe exponer a los pacientes a ningún agente fotosensibilizante durante las 2 semanas siguientes a la administración de Gliolan.

4.6 Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo No existen datos suficientes sobre la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Algunos estudios limitados en animales sugieren la existencia de actividad embriotóxica en relación con el uso de 5-ALA más exposición lumínica (ver sección 5.3). Por lo tanto, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo.

Uso durante la lactancia

No se sabe si el 5-ALA o su metabolito, la PPIX, se excretan con la leche materna en los seres humanos. 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gliolan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4

4.8 Reacciones adversas

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 inducción 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)

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

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 fotosensibilidad, 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)

Muy raros: hipoestesia

Trastornos cardiacos Poco frecuentes: hipotensión

Trastornos vasculares Frecuentes: tromboembolismo

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

En un estudio 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 náuseas de grado leve posiblemente relacionadas con el medicamento en 1 de los 21 voluntarios. En otro estudio realizado en un solo centro, 21 pacientes con glioma maligno recibieron 0,2, 2 ó 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.

5 En un estudio de un solo grupo en el que participaron 36 pacientes con glioma maligno, se notificaron en 4 pacientes distintas reacciones adversas relacionadas con el medicamento (un paciente presentaba diarrea de grado leve otro hipoestesia de grado moderado; en el tercero se observaron escalofríos de grado moderado; y el último presentó hipotensión arterial 30 minutos después de la administración del 5-ALA HCl). 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 fotosensibilidad de grado leve 48 horas después de la cirugía del estudio. 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.

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 El ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), el principio activo de Gliolan, es un precursor bioquímico natural del hemo que se metaboliza mediante una serie de reacciones enzimáticas a porfirinas fluorescentes, especialmente a protoporfirina IX (PPIX). Un depósito de reserva intracelular de hemo libre regula la síntesis de 5-ALA mediante un mecanismo de retroalimentación negativo. 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 multiforme, 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.

6

Por el contrario, en los tumores de bajo grado (grados I y II de la OMS, p. ej., meduloblastoma, oligodendroglioma) no se pudo observar fluorescencia tras la administración del principio activo. Las metástasis cerebrales tampoco mostraron fluorescencia o ésta no era uniforme. 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. 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 éste 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 resecó por completo en un 64% de los pacientes del grupo experimental, frente a un 38% de los pacientes del grupo control ($p<0,001$).

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 protoporfirina IX (PPIX). 7 Absorción El 5-ALA HCl 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. Pacientes con 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.

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

3 años

La solución reconstituida es fisicoquímicamente estable durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo II incoloro, con tapón de caucho.

Tamaños de envases: 1, 2 y 10 viales de polvo.

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 vial en 50 ml de agua potable. La solución reconstituida es un líquido claro de aspecto incoloro a ligeramente amarillento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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

Gliolan sólo 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 titular de la autorización de comercialización, 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 producto. 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 como a momento de administración y comprensión de la importancia del uso concurrente de corticosteroides
- j) Cómo identificar a los pacientes que no 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

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia El titular de la autorización de comercialización debe asegurarse de que el sistema de farmacovigilancia, tal como aparece descrito en la versión 2 presentada en el Módulo 1.8.1 de la Solicitud de Autorización de Comercialización, se encuentre establecido y en funcionamiento antes y durante la permanencia del producto en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos El titular de la autorización de comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal como se ha convenido en la versión 5 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en todas las actualizaciones subsiguientes, si las hubiere, del PGR aceptado por el CHMP. De acuerdo con las guías del CHMP sobre los Sistemas de Gestión de Riesgos para los medicamentos de uso humano, el PGR actualizado debe enviarse al mismo tiempo que el siguiente Informe Periódico de Actualización en Materia de Seguridad (PSUR, por su sigla en inglés: Periodic safety update report). Además, debería enviarse un PGR actualizado en las siguientes situaciones:

- Cuando se reciba nueva información que pueda repercutir sobre las versiones vigentes de la Especificación de Seguridad, el Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización del riesgo
- En un plazo de 60 días tras la

consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización del riesgo) 13 • En respuesta a una solicitud por parte de la EMEA 14 ANEXO III ETIQUETADO Y PROSPECTO 15 A. ETIQUETADO 16 INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Caja exterior / Etiqueta del vial 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Gliolan 30 mg/ml polvo para solución oral Clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) Un vial 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 Vial solamente: 1,5 g de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico Caja exterior solamente: 1 vial 2 viales 10 viales 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 del alcance y de la vista de los niños. 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO 8. FECHA DE CADUCIDAD 17 CAD: 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN Conservar el vial 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) Vial 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 Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Fehlandtstraße 3 D-20354 Hamburgo Alemania 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN 13. NÚMERO DE LOTE Lote: 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN Medicamento sujeto a prescripción médica. 15. INSTRUCCIONES DE USO 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille 18 B. PROSPECTO 19 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 el medicamento. - Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. - Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. - Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles. - Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Contenido del prospecto: 1. Qué es Gliolan y para qué se utiliza 2. Antes de tomar Gliolan 3. Cómo tomar Gliolan 4. Posibles efectos adversos 5. Conservación de Gliolan 6. 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 clorhidrato de 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 de forma más completa y a respetar al mismo tiempo el tejido sano. 2. ANTES DE TOMAR GLIOLAN No tome Gliolan - si es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico 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. Tenga especial cuidado con Gliolan Tras la administración de este medicamento, evite poner los ojos y la piel bajo una luz intensa (por ejemplo, iluminación quirúrgica, luz solar directa o luz interior concentrada brillante) durante 24 horas. 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. Pacientes con insuficiencia renal o hepática No se han efectuado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por consiguiente, este medicamento debe usarse con precaución en dichos pacientes. Niños y adolescentes (< 18 años) 20 No hay experiencia con Gliolan en niños. Por lo tanto, este medicamento no está recomendado en este grupo etario. Pacientes de edad avanzada No existen instrucciones especiales para el uso de

este medicamento en pacientes de edad avanzada con función orgánica normal. Uso de otros medicamentos Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, 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 los 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 Uso durante el embarazo No se sabe si Gliolan puede causar daños al embrión o feto. No use este medicamento si está embarazada. Uso durante la 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 por kilogramo de peso corporal. El farmacéutico o el profesional de enfermería calculará la dosis exacta que usted necesita. Usted tendrá que beber la solución preparada a las 2-4 horas antes del inicio de la anestesia. Si la anestesia/cirugía se retrasa unas horas, no se deben administrar dosis adicionales de este medicamento. Si la cirugía se retrasa uno o más días, se puede tomar otra dosis de este medicamento 2-4 horas antes del inicio de la anestesia. Si toma más Gliolan del que debiera 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 21 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 producto, pregunte a su médico o farmacéutico. 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS Al igual que todos los medicamentos, Gliolan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Tras el uso de Gliolan y antes del inicio de la anestesia, pueden producirse los siguientes efectos adversos: Efectos adversos poco frecuentes (con probabilidad de ocurrir en más de 1 de cada 1.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 100 pacientes): Náuseas (estómago revuelto), disminución de la presión arterial, 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 (con probabilidad de ocurrir en más de 1 de cada 10 pacientes): Alteraciones leves de los recuentos de células sanguíneas (glóbulos rojos y blancos, plaquetas), 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 (con probabilidad de ocurrir en más 1 de cada 100 pacientes pero en menos de 1 de cada 10 pacientes): Náuseas (estómago revuelto), vómitos (indisposición), trastornos neurológicos (trastornos que afectan al sistema nervioso, como hemiparesia [parálisis parcial de un lado del cuerpo], afasia [pérdida total o parcial de la capacidad

para usar o comprender el lenguaje], convulsiones [crisis epilépticas] y hemianopsia [ceguera de la mitad del campo de visión en uno o ambos ojos]), tromboembolismo (coágulos de sangre que pueden obstruir los vasos sanguíneos). Efectos adversos poco frecuentes (con probabilidad de ocurrir en más de 1 de cada 1.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 100 pacientes): Disminución de la presión arterial. Efectos adversos muy raros (con probabilidad de ocurrir en menos de 1 de cada 10.000 pacientes), incluidas las notificaciones aisladas: Hipoestesia (es decir, disminución del sentido del tacto), diarrea (deposiciones sueltas o acuosas).

5. CONSERVACIÓN DE GLIOLAN Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Gliolan después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

22 Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. 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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Gliolan El principio activo es clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico. Un vial 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).

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 presenta en envases de 1, 2 y 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización Responsable de la fabricación m e d a c m e d a c Gesellschaft für klinische Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Spezialpräparate mbH Fehlandtstraße 3 Theaterstraße 6 D-20354 Hamburgo, Alemania D-22880 Wedel, Alemania Tel.: + 49 4103 8006 0 Tel.: + 49 4103 8006 0 Fax: + 49 4103 8006 100 Fax: + 49 4103 8006 100

Bibliografía

Cortnum, Søren, and René Johannes Laursen. 2012. "Fluorescence-guided Resection of Gliomas." Danish Medical Journal 59 (8) (August): A4460.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. For the ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006;7:392-401.

From:

<https://neurosurgerywiki.com/wiki/> - **Neurosurgery Wiki**

Permanent link:

<https://neurosurgerywiki.com/wiki/doku.php?id=gliolan>

Last update: **2025/03/10 15:03**

