

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gliolan 30 mg/ml polvere per soluzione orale.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene 1,17 g di acido 5-aminolevulinico (5-ALA), corrispondenti a 1,5 g di acido 5-aminolevulinico cloridrato (5-ALA HCl).

Un ml di soluzione ricostituita contiene 23,4 mg di 5-ALA, corrispondenti a 30 mg di 5-ALA HCl.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

La polvere è una pasta bianca o biancastra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Gliolan è indicato per la visualizzazione del tessuto neoplastico durante l'intervento chirurgico per il glioma maligno (grado OMS III e IV) negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato solo da neurochirurghi esperti, competenti nella chirurgia dei gliomi maligni e con una profonda conoscenza dell'anatomia funzionale del cervello, che abbiano completato un corso di addestramento nella chirurgia guidata dalla fluorescenza.

#### Posologia

La dose raccomandata è 20 mg di 5-ALA HCl per chilogrammo di peso corporeo.

Il numero totale di flaconi necessario per ottenere la dose prevista per il singolo paziente può essere determinato con l'equazione seguente (arrotondando al numero intero più vicino):

$$\text{Numero di flaconi} = \frac{\text{Peso corporeo del paziente (kg)}}{75 \text{ kg/flacone}}$$

Il volume di somministrazione necessario per ottenere la dose prevista per il singolo paziente può essere calcolato con l'equazione seguente:

$$\text{Volume di somministrazione (ml)} = \frac{\text{Peso corporeo del paziente (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/ml}}$$

#### *Compromissione renale o epatica*

Non sono stati effettuati studi nei pazienti con compromissione epatica o renale clinicamente rilevante, per cui in questi pazienti il medicinale deve essere usato con cautela.

#### *Anziani*

Non vi sono istruzioni particolari per l'uso in pazienti anziani con normale funzionalità degli organi.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Gliolan nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

La soluzione deve essere somministrata per via orale tre ore (non meno di 2 e non più di 4) prima dell'anestesia. L'uso di 5-ALA in condizioni diverse da quelle impiegate negli studi clinici comporta un rischio non determinato.

Se l'intervento chirurgico viene rimandato di oltre 12 ore, deve essere riprogrammato per il giorno successivo o più tardi. Si può assumere un'altra dose di questo medicinale 2–4 ore prima dell'anestesia.

### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o alle porfirine.
- Porfiria acuta o cronica.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La fluorescenza del tessuto cerebrale indotta da 5-ALA non fornisce informazioni sulla funzione neurologica di base del tessuto. È necessario quindi soppesare attentamente la resezione del tessuto fluorescente rispetto alla funzione neurologica del tessuto fluorescente stesso.

Particolare cautela è richiesta nei pazienti nei quali il tumore si trova nelle immediate vicinanze di un'importante funzione neurologica e che presentano deficit focali preesistenti (ad es. afasia, disturbi visivi e paresi) che non migliorano con la somministrazione di corticosteroidi. Si è visto che in questi pazienti la resezione guidata dalla fluorescenza pone un rischio più elevato di deficit neurologici critici. Indipendentemente dal grado di fluorescenza si deve mantenere una distanza di sicurezza di almeno 1 cm dalle aree corticali eloquenti e dalle strutture sottocorticali.

In tutti i pazienti con un tumore nelle vicinanze di un'importante funzione neurologica, per mantenere le distanze di sicurezza si devono utilizzare metodi pre- o intraoperatori di localizzazione della funzione rispetto al tumore.

L'uso di 5-ALA per la visualizzazione intraoperatoria del glioma maligno può portare a risultati falsi negativi e falsi positivi. Il tessuto non fluorescente nel campo chirurgico non esclude la presenza di tumore in pazienti con glioma. Per contro, è possibile vedere della fluorescenza in aree di tessuto cerebrale anormale (come astrociti reattivi, cellule atipiche), tessuto necrotico, infiammazione, infezioni (come infezioni e ascessi fungini o batterici), linfoma del SNC o metastasi provocate da altri tipi di tumore.

Dopo avere somministrato il medicinale, evitare per 24 ore l'esposizione degli occhi e della cute a fonti luminose intense (ad es. luce operatoria, luce solare diretta o illuminazione di interni a luce focalizzata).

Si deve evitare la somministrazione concomitante di altre sostanze potenzialmente fototossiche (ad es. tetracicline, sulfonamidi, fluorochinoloni, estratti di ipericina) (vedere anche paragrafo 5.3).

Nelle 24 ore successive alla somministrazione evitare altri medicinali potenzialmente epatotossici.

In pazienti con cardiovasculopatie preesistenti il medicinale deve essere usato con cautela dal momento che in letteratura sono stati riportati casi di riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, della pressione arteriosa polmonare sistolica e diastolica e della resistenza vascolare polmonare.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per 2 settimane dopo la somministrazione di Gliolan i pazienti non devono esporsi ad agenti fotosensibilizzanti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di 5-ALA nelle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Qualche limitato studio sugli animali indica un'attività embriotossica di 5-ALA sommato all'esposizione alla luce (vedere paragrafo 5.3). Dunque Gliolan non deve essere usato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se 5-ALA o il suo metabolita protoporfirina IX (PPIX) siano escreti nel latte materno. L'escrezione di 5-ALA o di PPIX nel latte non è stata studiata negli animali. Dopo il trattamento con il medicinale si deve interrompere l'allattamento per 24 ore.

##### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'influenza di 5-ALA sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente, il trattamento stesso compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate dopo l'uso del medicinale per la resezione dei gliomi guidata dalla fluorescenza si dividono in due categorie:

- Reazioni immediate che si verificano dopo la somministrazione orale del medicinale prima dell'anestesia (= effetti indesiderati specifici del principio attivo).
- Effetti combinati di 5-ALA, dell'anestesia e della resezione del tumore (= effetti indesiderati specifici della procedura)

Gli effetti indesiderati più gravi includono: anemia, trombocitopenia, leucocitosi, disturbi neurologici e tromboembolismo. Altri effetti indesiderati spesso osservati sono: vomito, nausea e aumento di bilirubina nel sangue, alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma glutamiltransferasi e amilasi ematica.

##### Tabella delle reazioni avverse

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Molto raro ( $< 1/10\ 000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

*Effetti indesiderati specifici del principio attivo:*

Patologie cardiache	Non comune:	ipotensione
Patologie gastrointestinali	Non comune:	nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune:	reazione di fotosensibilizzazione, fotodermatosi

*Effetti indesiderati correlati alla procedura*

L'entità e la frequenza degli effetti indesiderati neurologici correlati alla procedura dipendono dalla localizzazione del tumore cerebrale e dal grado di resezione del tessuto tumorale situato in aree cerebrali eloquenti (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune:	anemia, trombocitopenia, leucocitosi
Patologie del sistema nervoso	Comune:	disturbi neurologici (ad es. emiparesi, afasia, convulsioni, emianopsia)
	Non comune:	edema cerebrale
	Molto raro:	ipoestesia
Patologie cardiache	Non comune:	ipotensione
Patologie vascolari	Comune:	tromboembolismo
Patologie gastrointestinali	Comune:	vomito, nausea
	Molto raro:	diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune:	aumento della bilirubinemia, aumento dell'alanina amino transferasi, aumento dell'aspartato amino transferasi, aumento della gamma glutamiltransferasi, aumento dell'amilasemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In uno studio a singolo braccio su 21 volontari sani di sesso maschile è stato provocato un eritema cutaneo attraverso l'esposizione diretta alla luce UVA entro 24 ore dall'assunzione orale di 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl. In 1 dei 21 volontari è stata riportata una reazione avversa al farmaco costituita da nausea lieve.

In un altro studio monocentrico 21 pazienti con glioma maligno hanno assunto 0,2, 2 o 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl e poi sono stati sottoposti alla resezione del tumore guidata dalla fluorescenza. L'unica reazione avversa riportata in questo studio è stato un caso di eritema solare lieve verificatosi in un paziente trattato con il dosaggio massimo.

In uno studio a singolo braccio su 36 pazienti con glioma maligno sono state riportate reazioni avverse al farmaco in 4 pazienti (diarrea lieve in un paziente, ipoestesia moderata in un altro paziente, brividi moderati in un altro paziente e ipotensione arteriosa 30 minuti dopo l'assunzione di 5-ALA in un altro paziente). Tutti i pazienti hanno assunto il medicinale alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo e sono stati sottoposti alla resezione guidata dalla fluorescenza. Il follow up è stato di 28 giorni.

In uno studio comparativo, non in cieco, di fase III (MC ALS.3/GLI), 201 pazienti con gliomi maligni sono stati trattati con 5-ALA HCl alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo. Di questi, 176 sono stati sottoposti alla resezione guidata dalla fluorescenza seguita da radioterapia. In 173 pazienti è stata effettuata la resezione standard seguita da radioterapia senza somministrazione del medicinale. Il follow up è stato di almeno 180 giorni dalla somministrazione. Reazioni avverse almeno possibilmente correlate al farmaco sono state riportate in 2/201 (1,0%) pazienti: vomito lieve 48 ore dopo l'intervento e fotosensibilizzazione lieve 48 ore dopo l'intervento dello studio. In un altro paziente si è verificato un sovradosaggio accidentale del medicinale (3.000 mg anziché 1.580 mg). L'insufficienza respiratoria, riportata in questo paziente, è stata trattata adattando la ventilazione e si è risolta

completamente. Un aumento transitorio più pronunciato degli enzimi epatici senza sintomi clinici è stato osservato nei pazienti trattati con 5-ALA. I valori di picco sono stati riscontrati tra 7 e 14 giorni dopo la somministrazione. Sono stati osservati incrementi nei livelli dell'amilasi, della bilirubina totale e dei leucociti e riduzioni nei livelli dei trombociti e degli eritrociti, ma le differenze tra i gruppi di trattamento non sono risultate statisticamente significative.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9 Sovradosaggio**

Nell'ambito di uno studio clinico un paziente di 63 anni notoriamente cardiopatico ha assunto accidentalmente un sovradosaggio di 5-ALA HCl (3.000 mg anziché 1.580 mg). Durante l'intervento ha sviluppato insufficienza respiratoria, trattata adattando la ventilazione. Dopo l'intervento è comparso anche un eritema facciale. È stato dichiarato che il paziente era stato esposto a una quantità di luce superiore a quella consentita per lo studio. L'insufficienza respiratoria e l'eritema si sono risolti completamente.

In caso di sovradosaggio si devono fornire le misure di supporto necessarie, compresa una protezione sufficiente dalle fonti di luce intensa (ad es. luce solare diretta).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, sostanze usate nella terapia fotodinamica, codice ATC: L01XD04

#### Meccanismo d'azione

5-ALA è un precursore biochimico naturale dell'eme, che attraverso una serie di reazioni enzimatiche viene metabolizzato in porfirine fluorescenti, soprattutto PPIX. La sintesi di 5-ALA è regolata da un pool intracellulare di eme libero attraverso un meccanismo di feedback negativo. La somministrazione di un'eccessiva quantità esogena di 5-ALA evita il controllo a feedback negativo, determinando un accumulo di PPIX nel tessuto bersaglio. In presenza di luce visibile, la fluorescenza di PPIX (effetto fotodinamico) in certi tessuti bersaglio può essere usata per la diagnosi fotodinamica.

#### Effetti farmacodinamici

La somministrazione sistemica di 5-ALA determina un sovraccarico del metabolismo cellulare delle porfirine e l'accumulo della PPIX in diversi tessuti epiteliali e neoplastici. È stato dimostrato che anche il tessuto del glioma maligno (grado III e IV dell'OMS, ad es. glioblastoma, gliosarcoma o astrocitoma anaplastico) sintetizza e accumula le porfirine in risposta alla somministrazione di 5-ALA. La concentrazione di PPIX è significativamente più bassa nella sostanza bianca che nella corteccia e nel tumore. Possono essere interessati anche il tessuto che circonda il tumore e il cervello normale. Tuttavia, la formazione di PPIX indotta da 5-ALA è significativamente più elevata nel tessuto neoplastico rispetto al cervello normale.

Viceversa, nei tumori di basso grado (I e II dell'OMS, ad es. oligodendroglioma) non è stata osservata alcuna fluorescenza dopo la somministrazione del principio attivo. I medulloblastomi o le metastasi cerebrali hanno mostrato risultati inconsistenti o fluorescenza assente.

Il fenomeno dell'accumulo di PPIX nei gliomi maligni di grado III e IV dell'OMS può essere spiegato con la captazione più elevata di 5-ALA nel tessuto tumorale o con un'alterazione nel profilo di espressione o nell'attività degli enzimi (ad es. la ferrochelatasi) coinvolti nella biosintesi dell'emoglobina nelle cellule tumorali. Tra le spiegazioni per la captazione più elevata di 5-ALA figurano la disgregazione della barriera ematoencefalica, un aumento della neo-vascularizzazione e l'iperpressione dei trasportatori di membrana nel tessuto del glioma.

Se viene eccitata con luce blu ( $\lambda = 400-410$  nm), la PPIX è molto fluorescente (picco a  $\lambda = 635$  nm) ed è possibile visualizzarla modificando adeguatamente un microscopio neurochirurgico standard.

L'emissione di fluorescenza può essere classificata come fluorescenza rossa intensa (solida), che corrisponde al tessuto tumorale solido, vitale, e come fluorescenza rosa pallido, che corrisponde alle cellule tumorali infiltranti. Il tessuto cerebrale normale nel quale i livelli di PPIX non sono aumentati riflette la luce viola-blu e appare blu.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio di fase I/II su 21 pazienti è stata rilevata una correlazione dose-efficacia tra i livelli posologici e l'entità e la qualità della fluorescenza nel nucleo del tumore: dosi più elevate di 5-ALA hanno incrementato la qualità e l'entità della fluorescenza del nucleo del tumore rispetto alla demarcazione del nucleo stesso con un'illuminazione bianca standard di tipo uniforme, senza cadute. Si è accertato che il dosaggio più elevato (20 mg/kg di peso corporeo) era il più efficiente.

È stato individuato un valore predittivo positivo della fluorescenza del tessuto dell'84,8% (IC al 90%: 70,7%-93,8%). Questo valore è stato definito come la percentuale di pazienti con identificazione positiva delle cellule tumorali in tutte le biopsie effettuate nelle zone di fluorescenza sia debole che intensa. Il valore predittivo positivo della fluorescenza intensa è risultato più elevato (100,0%; IC al 90%: 91,1%-100,0%) rispetto a quello della fluorescenza debole (83,3%; IC al 90%: 68,1%-93,2%). I risultati fanno riferimento a uno studio di fase II su 33 pazienti trattati con 5-ALA HCl alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo.

La fluorescenza che ne è derivata è stata utilizzata come marcatore intraoperatorio per il tessuto del glioma maligno, con l'obiettivo di migliorare la resezione chirurgica di questi tumori.

In uno studio di fase III, 349 pazienti con sospetto glioma maligno passibile di resezione completa del tumore con incremento del contrasto sono stati randomizzati alla resezione guidata dalla fluorescenza dopo somministrazione di 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl o alla resezione convenzionale sotto luce bianca. Il tumore con incremento del contrasto è stato resecato nel 64% dei pazienti nel gruppo sperimentale e nel 38% dei pazienti nel gruppo di controllo ( $p < 0,0001$ ).

Alla visita a sei mesi dalla resezione tumorale, il 20,5% dei pazienti trattati con 5-ALA e l'11% dei pazienti sottoposti a chirurgia standard erano vivi e non mostravano progressione. La differenza è risultata statisticamente significativa con il test del chi quadro ( $p = 0,015$ ).

In questo studio non è stato osservato alcun incremento significativo della sopravvivenza globale. D'altra parte lo studio non aveva la potenza necessaria a rilevare una tale differenza.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

Questo medicinale mostra una buona solubilità nelle soluzioni acquose. Dopo l'ingestione, 5-ALA di per sé non è fluorescente ma viene captato dal tessuto tumorale (vedere paragrafo 5.1) e metabolizzato all'interno delle cellule in porfirine fluorescenti, principalmente PPIX.

### Assorbimento

5-ALA come soluzione da bere viene rapidamente e completamente assorbito. I livelli plasmatici di picco di 5-ALA vengono raggiunti 0,5-2 ore dopo la somministrazione orale di 20 mg/kg di peso corporeo. I livelli plasmatici tornano ai valori iniziali 24 ore dopo la somministrazione di una dose orale di 20 mg/kg di peso corporeo. Non è stata esaminata l'influenza del cibo, dal momento che questo medicinale viene solitamente somministrato a stomaco vuoto prima dell'induzione dell'anestesia.

### Distribuzione e biotrasformazione

5-ALA viene captato in modo preferenziale dal fegato, dal rene, dalle cellule endoteliali e dalla cute, nonché dai gliomi maligni (grado III e IV dell'OMS) e metabolizzato in PPIX fluorescente. Quattro ore dopo la somministrazione orale di 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl si raggiunge il livello plasmatico massimo di PPIX. I livelli plasmatici di PPIX si riducono rapidamente nelle 20 ore successive e non sono più rilevabili a 48 ore dalla somministrazione. Alla dose orale consigliata di 20 mg/kg di peso corporeo i rapporti di fluorescenza tra il tumore e il cervello normale sono di solito elevati e offrono un chiaro contrasto per la percezione visiva del tessuto tumorale alla luce viola-blu per almeno 9 ore.

Oltre al tessuto tumorale è stata riportata una debole fluorescenza del plesso coroideo. 5-ALA viene captato e metabolizzato in PPIX anche da altri tessuti come il fegato, i reni o la cute (vedere paragrafo 4.4). Non è noto il legame di 5-ALA con le proteine plasmatiche.

### Eliminazione

5-ALA viene eliminato rapidamente con un'emivita terminale di 1-3 ore. Il 30% circa di una dose di 20 mg/kg di peso corporeo somministrata per via orale viene escreta immodificata nelle urine entro 12 ore.

### Linearità/Non linearità

Esiste una proporzionalità di dose tra i valori dell'AUC<sub>0-inf</sub> di 5-ALA e le diverse dosi per via orale del medicinale.

### Compromissione renale o epatica

La farmacocinetica di 5-ALA non è stata studiata in pazienti con compromissione renale o epatica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati effettuati esperimenti standard di sicurezza farmacologica in condizioni di protezione dalla luce nel topo, nel ratto e nel cane. La somministrazione di 5-ALA non influenza la funzione dell'apparato gastrointestinale e del sistema nervoso centrale. Non si può escludere un leggero aumento dell'escrezione urinaria di ioni sodio e cloro.

Una singola somministrazione di 5-ALA ad alte dosi nei topi e nei ratti comporta esiti non specifici di intolleranza senza anomalie macroscopiche né segni di tossicità ritardata. Studi di tossicità a dosi ripetute condotti nei ratti e nei cani mostrano reazioni avverse dose-dipendenti che determinano alterazioni istologiche del dotto biliare (non reversibili nell'arco di una fase di recupero di 14 giorni), aumento transitorio di transaminasi, LDH, bilirubina totale, colesterolo totale, creatinina e urea, e vomito (solo nei cani). Segni di tossicità sistemica (parametri cardiovascolari e respiratori) si sono presentati con dosi più elevate nel cane anestetizzato: a 45 mg/kg di peso corporeo somministrati per via endovenosa è stata registrata una lieve riduzione della pressione arteriosa periferica e della pressione sistolica del ventricolo sinistro. I valori iniziali sono stati nuovamente raggiunti cinque minuti dopo la somministrazione. Gli effetti cardiovascolari osservati sono considerati correlati alla via di somministrazione endovenosa.

La fototossicità osservata dopo il trattamento con 5-ALA *in vitro* e *in vivo* è ovviamente strettamente correlata all'induzione dose-dipendente e tempo-dipendente della sintesi di PPIX nelle cellule o nei tessuti irradiati. Si osservano la distruzione delle cellule sebacee, la necrosi epidermica focale con infiammazione acuta transitoria e alterazioni reattive diffuse dei cheratinociti, nonché edema

secondario transitorio e infiammazione del derma. La cute esposta alla luce si è ristabilita completamente, fatta eccezione per una riduzione persistente del numero dei follicoli piliferi. Di conseguenza si raccomanda di attuare misure generali di protezione dalla luce per gli occhi e la cute per almeno 24 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Non sono stati effettuati studi principali sull'effetto di 5-ALA sulla riproduzione e lo sviluppo, ma si può ugualmente concludere che la sintesi delle porfirine indotta da 5-ALA potrebbe comportare un'attività embriotossica nell'embrione di topo, di ratto e di pollo solo in concomitanza all'esposizione alla luce diretta. Di conseguenza il medicinale non deve essere somministrato alle donne in gravidanza. Il trattamento dei ratti con una dose singola eccessiva di 5-ALA ha compromesso in modo reversibile la fertilità maschile per due settimane dopo la somministrazione.

La maggior parte degli studi di genotossicità eseguiti al buio non evidenzia un potenziale genotossico di 5-ALA. Il composto può indurre fotogenotossicità dopo una successiva irradiazione o esposizione alla luce, ovviamente in relazione all'induzione della sintesi delle porfirine.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità *in vivo* a lungo termine. Tuttavia, considerando l'indicazione terapeutica, un singolo trattamento orale con 5-ALA non dovrebbe essere correlato ad alcun possibile rischio grave di cancerogenesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flacone non aperto

4 anni.

#### Soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita ha una stabilità fisico-chimica di 24 ore a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in vetro incolore di tipo I, con tappo in gomma butilica, contenente 1,5 g di polvere per ricostituzione in 50 ml di acqua potabile.

Formati delle confezioni: 1, 2 e 10 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione orale si prepara sciogliendo la quantità di polvere di un flacone in 50 ml di acqua potabile. Un flacone di Gliolan 30 mg/ml polvere per soluzione orale ricostituito in 50 ml di acqua potabile corrisponde a una dose totale di 1.500 mg di acido 5-aminolevulinico cloridrato (5-ALA HCl). La soluzione ricostituita è un liquido limpido incolore o leggermente giallastro.

Gliolan è solo per uso singolo e l'eventuale contenuto rimasto dopo il primo utilizzo deve essere gettato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/413/001-003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 07 settembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 30 agosto 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

28/04/2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.