

글리올란

5-aminolevulinic acid hydrochloride

[분류번호 : 439/기타의 조직세포의 치료 및 진단] [전문/희귀의약품]

[원료약품 및 그 분량] 1 바이알 중
5-아미노레불린산 염산염 1.5g

[성상]
흰색 또는 회색(황색)을 띠는 흰색의 케이크 형태의 분말

[효능·효과]
성인환자의 악성 신경교종(WHO grade III, IV) 수술 시 악성 조직의 시각화

[용법·용량]
이 의약품은 악성 신경교종의 수술에 대해 잘 알고 있는 경험이 풍부하고, 뇌의 구조에 대해 잘 알고 있으며, 형광안내 수술에 대해 교육을 완료한 의사에 의해서만 사용해야 합니다. 추천 용량은 환자의 체중 당 5-아미노레불린산 염산염(5-ALA HCl) 20mg입니다. 용액은 경구로 투여해야 하며, 마취 유도 세 시간(2~4 시간의 범위) 전에 복용합니다. 수술용 형광현미경을 사용하며, 광검사(여기파장 410±10nm)를 시행할 수 있도록 필요한 필터(파장 450±10nm 영역만 투과되는 장파장투과필터)가 장착되어야 합니다. 초점면에서의 여기광 밀도(Excitation light density)는 약 6mW/cm²입니다. 신장 또는 간 장애 환자 : 임상적으로 의미있는 간 또는 신장장애 환자에 대해 실시한 시험이 없습니다. 본 약제는 이러한 환자에게 사용할 때 주의해야 합니다.

노인 : 정상적인 기관의 기능을 가진 노인에 대해서는 용량조절이 필요없습니다. <용액의 조제>
1) 이 약 1 바이알을 50mL의 물에 녹입니다. 재구성된 용액은 1mL 당 30mg 5-아미노레불린산 염산염(5-ALA HCl)을 함유하고 있습니다.
2) 재구성된 용액은 투명하고, 무색에서 약간의 노란색을 띠는 액체입니다.
3) 재구성된 용액은 25℃에서 보관 시 물리-화학적으로 24시간 동안 안정합니다.
4) 배합에 관한 연구가 없으므로 이 약은 다른 약물과의 혼합을 금지해야 합니다.
5) 일회용 바이알로 사용하며, 사용 후 남은 내용물은 모두 폐기되어야 합니다.

[사용상의 주의사항]
1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약의 주성분 또는 포르피린에 대한 과민증 환자
2) 급성 또는 만성 포르피린증 환자
3) 임부
2. 이상반응
이 약을 투여하고, 실시한 형광-안내 신경교종 제거술 이후에 관찰되는 이상반응은 다음의 두 가지 종류로 나뉩니다.
- 마취를 유도하기 전에 이 약 투여 직후 나타나는 즉각적인 반응(=활성 물질 특이 부작용)
- 이 약과 마취, 종양 제거의 종합적인 반응(=시술 특이 부작용)
매우 흔한(≥1/10)
흔한(≥1/100, <1/10)
흔하지 않은(≥1/1000, <1/100)
드문(≥1/10,000, <1/1,000)
매우 드문(≤1/10,000), 알려지지 않은(가능한 데이터로부터 측정할 수 없는)

각각의 빈도 그룹 안에서 이상반응은 그 중증도가 감소하는 순서로 나열하였습니다.

• 활성 물질 특이 이상반응

심장 이상	흔하지 않은 : 저혈압
위장관계 이상	흔하지 않은 : 구역
피부와 피하조직 이상	흔하지 않은 : 광과민 반응, 광피부병

• 시술 특이 이상반응
시술 관련 신경학적 이상반응의 범위와 빈도는 종양의 위치와 뇌의 주요 부위에 위치한 종양 조직의 제거 정도에 따라 달라집니다.

혈액과 림프계 이상	매우 흔한 : 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 증가증
신경계 이상	흔한 : 신경학적 이상(예, 반신불완전마비, 언어상실증, 경련, 반맹) 흔하지 않은 : 뇌부종 매우 드문 : 감각 감퇴
심장 이상	흔하지 않은 : 저혈압
혈관 이상	흔한 : 색전증
위장관계 이상	흔한 : 구역, 구토 매우 드문 : 설사
간담도계 이상	매우 흔한 : 혈중 빌리루빈 증가, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 증가, 감마 글루타밀트랜스퍼라제 증가, 혈중 아밀라제 증가

21명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 한 단일기관 연구에서 피부 발진이 이 약 20mg/kg를 복용한 후 24시간까지 직접적인 UVA 조사에 의해 악화될 수 있었습니다. 21명의 지원자 중 1명에게서 약물과 관련 있을 수 있는 가벼운 구역이 보고되었습니다.또 다른 단일 기관 연구에서 악성 신경교종 환자 21명에게 0.2, 2 또는 20mg/kg를 투여하고, 형광 안내 종양 제거술을 시행하였습니다. 이 연구에서 단 한 건의 부작용이 보고되었는데 이는 가장 높은 용량을 투여한 군에서 경미하게 나타난 태양광에 의한 화상이었습니다. 악성 신경교종 환자 36명을 포함한 단일군 연구에서 4명의 환자에게서 약물 관련 부작용이 보고되었습니다; 가벼운 설사, 중등도의 감각감퇴, 중등도의 오한, 이 약 투여 30분 후 나타난 동맥성 저혈압. 모든 환자들은 이 약을 20mg/kg 용량으로 투여 받았고, 형광 안내 종양 제거술을 받았습니다. 추적 조사 기간은 28일이었습니다.

3상 비맹검 비교시험(MC-ALS,3/GLI)에서 201명의 악성 신경교종 환자가 이 약을 20mg/kg의 용량으로 투여 받았고, 176명의 환자는 형광 안내 종양 제거술을 받은 후 방사선 치료를 시행하였습니다. 173명의 환자는 이 약을 투여 받지 않고, 표준적인 종양 제거술을 시행하였고, 방사선 치료를 시행하였습니다. 추적 조사 기간은 이 약 투여 후 최소 180일로 하였습니다. 최소한의 가능성이라도 있는 부작용은 201명 중 2명(1.0%)에게 보고되었습니다; 수술 48시간 후 가벼운 구토, 수술 48시간 후 가벼운 광과민성. 또 다른 환자에게는 사고로 과용량을 복용하게 하였습니다(1,580mg을 투여해야 했으나 3,000mg을 투여함). 이 환자에게서 호흡곤란이 보고되었으나 인공호흡기의 적용으로 완전히 해소되었습니다. 이 약 투여군에서 임상적 증상은 없으나 간호소 수치의 상승이 나타났습니다. 최고치는 약 제 투여 후 7일에서 14일 사이에 기록되었습니다. 아밀라제, 총 빌리루빈, 백혈구의 증가와 혈소판과 적혈구의 감소가 관찰되었으나 치료군 사이의 차이는 통계적으로 유의하지 않았습니다.

- 일반적 주의
1) 이 약에 의해 유도된 뇌 조직의 형광은 조직의 신경학적 기능에 대한 정보를 제공하지 않습니다. 그러므로 형광 조직의 제거는 그 조직의 신경학적 기능에 대한 주의 깊은 고려와 함께 판단되어야 합니다.
2) 종양이 주요한 신경학적 기능을 담당하는 부위에 인접해 있는 환자와 스테로이드의 치료에도 개선되지 않았던 기존에 존재하는 국소 신경학적 장애(예, 실어증, 시력이상, 마비 등) 환자는 특별한 관리가 이루어져야 합니다. 이러한 환자들에게 있어 형광-안내 제거술은 주요한 신경학적 결함의 위험성이 더 높습니다. 중요한 피질 부위와 피질 및 조직으로부터 최소한 1cm의 안전한 거리는 형광의 강도와 관계없이 유지되어야 합니다. 중요한 신경학적 기능을 가지는 부위와 인접한 곳에 종양이 있는 모든 환자들에게는 안전한 거리를 유지하기 위하여 수술 전 또는 수술 중의 처치는 종양과 관련된 부위에 국소적으로 사용하여야 합니다.
3) 이 약을 투여한 후 24시간 동안 눈과 피부가 강한 빛에 노출 되는 것(예, 수술실 조명, 직사광선 또는 밝게 조절된 실내등)을 피해야 합니다. 다른 잠재적인 광독성 물질(예, 테트라사이클린, 설펜아마이드, 플루오로퀴놀론, 하이페리신 추출물)과 함께 복용하는 것은 피해야 합니다(10. 기타항 참고).
4) 이 약 투여 후 24시간 이내에 다른 간독성 의약품은 피해야 합니다.
5) 문헌에 따르면 수축기와 확장기 혈압의 감소, 폐동맥 수축/확장 압력의 감소, 폐혈관의 저항성이 보고되므로 심혈관계 질환 병력을 가진 환자는 이 약제의 사용에 있어 신중을 기해야 합니다.
6) 이 약은 운전과 기계를 조작하는데 영향을 미치지 않습니다.

4. 상호작용
이 약과 하이페리신 추출물(광독성 물질로 알려짐)과 함께 복용하는 것에 의해



광독성 반응이 증가된 1례(5일 동안 지속된 태양광에 의한 화상)가 보고되었습니다. 환자들은 이 약 투여 후 2주 동안은 광감작 물질에 노출되지 않도록 해야 합니다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 투여

이 약을 임신 중인 여성에게 사용한 적절한 데이터는 없습니다. 제한적인 동물 연구에서 이 약과 함께 광선 노출이 태아독성을 가질 것으로 제시되었습니다. 그러므로 이 약은 임신 중에 사용하지 말아야 합니다.

2) 수유부 투여

이 약 또는 그 대사체 프로토포르피린 IX(PPIX)가 유즙으로 배설되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 동물에서 이 약 또는 PPIX의 유즙 배설에 대한 연구는 이루어지지 않았습니다. 이 약을 투여 받은 경우 투여 후 24시간 동안은 수유를 중단해야 합니다.

6. 소아 등에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않습니다. 소아에 대한 사용 경험이 없습니다.

7. 과량 투여시의 처치

한 임상 시험에서 심혈관계 질환을 가진 64세의 환자가 사고로 이 약을 과량 투여 받았습니다(1,580mg 대신 3,000mg을 투여 받음). 수술하는 동안 그 환자는 호흡곤란을 일으켰고, 인공호흡기의 적용으로 치료되었습니다. 수술 후 환자는 얼굴에 홍반을 나타내었습니다. 그 환자는 임상 시험에서 허용하는 정도보다 더 많은 양의 빛에 노출되었던 것으로 확인되었습니다. 호흡곤란과 홍

반은 완전히 해소되었습니다. 과량 투여된 경우 강한 광선(예, 직사광선)으로부터의 충분한 보호와 같은 지지요법이 시행되어야 합니다.

8. 적용상의 주의

- 1) 이 약 1 바이알을 50mL의 물에 녹입니다. 재구성된 용액은 1mL 당 30mg 5-아미노레불린산 염산염(5-ALA HCl)을 함유하고 있습니다.
- 2) 재구성된 용액은 투명하고, 무색에서 약간의 노란색을 띠는 액체입니다.
- 3) 재구성된 용액은 25°C에서 보관 시 물리-화학적으로 24시간 동안 안정합니다.
- 4) 배합에 관한 연구가 없으므로 이 약은 다른 약물과의 혼합을 금지해야 합니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 일회용 바이알로 사용하며, 사용 후 남은 내용물은 모두 폐기되어야 합니다.
- 2) 차광을 위하여 외부 카톤에 바이알을 보관하여야 합니다.
- 3) 사용되지 않은 약제 또는 버려지는 제품은 그 지역의 규정에 따라 폐기되어야 합니다.

10. 기타

5-아미노레불린산 염산염(5-ALA HCL)의 투여 후 나타나는 광독성에 대해서는 in-vitro와 in-vivo에서 조사된 세포와 조직에서 PPIX의 합성 유도가 용량 및 시간과 관련되어 나타나는지 면밀히 관찰하였습니다. 피지 세포의 파괴와 일시적인 급성 염증을 동반한 국소 부위의 표피 괴사, 광범위한 각질세포의 반응성 변화, 일시적인 이차성 부종과 진피의 염증이 관찰되었습니다. 빛에 노출된 피부는 모낭의 수 감소를 제외하고는 완전하게 회복되었습니다. 따라서 이 약을 투여한 후 최소 24시간 동안은 일반적인 눈과 피부의 차광 방법을 사용하

는 것이 추천됩니다. 5-ALA의 생식발생 독성에 대한 연구는 진행되지 않았지만 포르피린 합성을 유도하는 5-ALA는 마우스, 랫트와 닭 배아에서 직접 빛에 노출되었을 때 배아 독성을 일으키는 것으로 결론 내려졌습니다. 따라서 이 약은 임신한 여성에게 사용되어서는 안됩니다. 5-ALA의 과용량을 1회 투여 받은 랫트에서 2주 동안 가역적인 수컷 생식 이상이 관찰되었습니다. 주요한 유전독성 연구는 어둠 속에서 진행되었고, 이 연구에서 5-ALA의 유전독성 가능성은 없는 것으로 밝혀졌습니다. 본 성분은 포르피린 합성을 유도하는 것과 명백히 관련이 있는 빛에 대한 노출이 광유전 독성을 일으킬 수 있습니다. in vivo에서의 장기간의 발암성 시험은 진행되지 않았지만 이 약의 치료적 사용을 고려했을 때 5-ALA HCL의 1회 복용은 발암 가능성과 관련되지 않습니다.

[포장단위]

1Vial/Pack

[저장방법]

차광하여(외부 카톤) 밀봉용기, 실온(1~30°C)보관

[제조번호 및 사용기한]

포장전면에 별도 표기, 제조일로부터 36개월

※ 구입 시 사용기한 및 유효기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서의 최종개정연월일(2015년 1월 15일) 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.blmh.co.kr)를 통해 확인하시거나 전화번호 (02)3282-4740으로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인의 약도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)을 참조하시거나 비엘엔에이치(주) (02)3282-4740으로 문의하시기 바랍니다.

[설명서 최종개정연월일 : 2015년 1월 15일]

GLO.I 20150115-④

위탁제조원

medac GmbH

medac Gesellschaft fuer klinische, Spezialpraparate mbH
Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

제조원

IDT Biologika GmbH

Am Pharma Park, 06861 Dessau-Rosslau, Germany

수입·판매원

비엘엔에이치(주)

서울특별시 구로구 가마산로 282, 대림오피스텔리 9층