

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gliolan 30 mg/ml poudre pour solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1,17 g d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), ce qui équivaut à 1,5 g de chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl).

Après reconstitution, un ml de solution contient 23,4 mg de 5-ALA, ce qui équivaut à 30 mg de 5-ALA HCl.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

La poudre se présente sous la forme d'un agrégat de particules de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gliolan est indiqué chez les adultes dans la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament est exclusivement destiné aux neurochirurgiens expérimentés maîtrisant le traitement chirurgical du gliome malin, bénéficiant de connaissances approfondies de l'anatomie fonctionnelle du cerveau et ayant suivi une formation complète sur la chirurgie guidée par fluorescence.

Posologie

La dose recommandée est de 20 mg de 5-ALA HCl par kilogramme de masse corporelle.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun essai n'a inclus de patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative. Par conséquent, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Sujet âgé

Pas d'exigence particulière concernant l'utilisation du médicament chez le sujet âgé dont les fonctions organiques sont normales.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Gliolan chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La solution doit être administrée par voie orale trois heures (entre 2 et 4 heures) avant l'anesthésie. L'utilisation de 5-ALA dans des conditions autres que celles prévues dans les essais cliniques comporte un risque indéterminé.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou aux porphyrines.
- Porphyrurie aiguë ou chronique.
- Grossesse (voir rubriques 4.6 et 5.3)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La fluorescence des tissus cérébraux induite par le 5-ALA ne permet pas d'obtenir d'information sur la fonction neurologique des tissus sous-jacents. Par conséquent, le bénéfice de la résection du tissu fluorescent doit être soigneusement évalué par rapport à l'atteinte de la fonction neurologique de ce même tissu.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une tumeur adjacente à une zone neurologique importante et souffrant d'un déficit localisé préexistant (par exemple aphasie, troubles visuels et parésie) n'ayant pas été amélioré par la corticothérapie. On a rapporté que la résection chirurgicale guidée par fluorescence chez ces patients comporte un risque supérieur de déficits neurologiques graves. C'est pourquoi une distance de sécurité d'au moins 1 cm par rapport aux zones corticales et sous-corticales fonctionnelles doit être respectée quel que soit le degré de fluorescence observé.

Chez tous les patients présentant une tumeur avoisinant une structure neurologique importante, des mesures, quelles soient pré- ou intra-opératoires, devront être appliquées afin de localiser la fonction au voisinage de la tumeur et garantir ainsi une distance de sécurité.

Une fois ce médicament administré, l'exposition des yeux et de la peau à de fortes sources lumineuses (par exemple éclairage opératoire, exposition directe au soleil ou à une source lumineuse artificielle de forte intensité) doit être strictement évitée pendant 24 heures. L'administration concomitante d'autres substances potentiellement phototoxiques (par exemple tétracyclines, sulfamides, fluoroquinolones, extraits d'hypéricine) doit également être évitée (voir également rubrique 5.3).

L'utilisation d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques doit également être évitée pendant les 24 heures qui suivent l'administration du produit.

Chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante, l'utilisation de ce produit doit faire l'objet de précautions particulières: en effet, on rapporte dans la littérature une baisse de la pression artérielle systolique et diastolique, de la pression artérielle pulmonaire systolique et diastolique et de la résistance vasculaire pulmonaire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les patients doivent éviter toute exposition à des agents photosensibilisants durant les 2 semaines qui suivent l'administration de Gliolan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte. Des données limitées chez l'animal suggèrent une activité embryotoxique en cas d'administration du 5-ALA et d'une exposition à la lumière (voir rubrique 5.3). Par conséquent, Gliolan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le 5-ALA ou son métabolite la protoporphyrine IX (PPIX) sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion du 5-ALA ou de la PPIX dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement devra par conséquent être interrompu pendant les 24 heures qui suivent le traitement par ce médicament.

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur les effets du 5-ALA sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet, le traitement en lui-même a des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés après utilisation de ce médicament au cours d'une résection d'un gliome guidée par fluorescence peuvent être classés en deux catégories :

- réactions immédiates entre l'administration *per os* du médicament et l'anesthésie (= effets indésirables propres à la substance active)
- effets dus à l'association du 5-ALA, de l'anesthésie et de la résection de la tumeur (= effets indésirables spécifiques à l'intervention).

Les effets indésirables les plus sévères comprennent l'anémie, la thrombocytopénie, la leucocytose, les troubles neurologiques et les thrombo-embolies. Les autres effets indésirables fréquemment observés sont : les vomissements, les nausées, et l'augmentation de la bilirubine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la gamma glutamyltransférase plasmatiques et de l'amylase plasmatique.

Tableau résumé des effets indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

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

Très rare ($\leq 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables propres à la substance active :

Affections cardiaques	<u>Peu fréquent</u> : hypotension
Affections gastro-intestinales	<u>Peu fréquent</u> : nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Peu fréquent</u> : réaction de photosensibilité, photodermatose

Effets indésirables spécifiques à l'intervention :

L'ampleur et la fréquence des effets indésirables liés à l'intervention dépendent de la région du cerveau touchée par la tumeur et du degré de résection de tissu tumoral touchant des zones fonctionnelles (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> : anémie, thrombocytopénie, leucocytose
---	--

Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> : troubles neurologiques (p. ex. hémiparésie, aphasie, convulsions, hémianopsie) <u>Peu fréquent</u> : œdème cérébral <u>Très rare</u> : hypoesthésie
Affections cardiaques	<u>Peu fréquent</u> : hypotension
Affections vasculaires	<u>Fréquent</u> : thrombo-embolie
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> : vomissements, nausées <u>Très rare</u> : diarrhée
Affections hépatobiliaires	<u>Très fréquent</u> : augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'alanine-aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de l'amylase sanguine

Description d'effets indésirables sélectionnés

Au cours d'un essai à bras unique, portant sur 21 volontaires sains de sexe masculin, on a observé qu'un érythème cutané pouvait être provoqué par à une exposition directe aux UVA jusqu'à 24 heures après administration *per os* de 20 mg/kg de masse corporelle de 5-ALA HCl. Un effet indésirable dû au médicament à type de nausées a été rapporté chez 1 des 21 volontaires.

Au cours d'un autre essai monocentrique, 21 patients atteints de gliome malin ont reçu 0,2 ; 2 ou 20 mg/kg de masse corporelle de 5-ALA HCl, puis ont bénéficié d'une résection chirurgicale de la tumeur, guidée par fluorescence. Le seul effet indésirable rapporté au cours de cette étude était un cas d'érythème solaire léger survenu chez un des patients traités par la dose la plus forte.

Au cours d'un essai à bras unique portant sur 36 patients atteints de gliome malin, on a rapporté des effets indésirables du médicament chez 4 patients (diarrhée légère chez un patient, hypoesthésie modérée chez un autre patient, frissons modérés chez un autre patient et hypotension artérielle survenue 30 minutes après l'administration de 5-ALA chez un autre patient). Tous les patients avaient reçu le médicament à une dose de 20 mg/kg de masse corporelle et avaient subi une résection chirurgicale guidée par fluorescence. La durée du suivi était de 28 jours.

Au cours d'une étude comparative de phase III sans insu (MC-ALS.3/GLI), 201 patients atteints de gliome malin ont reçu du 5-ALA HCl à une dose de 20 mg/kg de masse corporelle et 176 d'entre eux ont subi une résection chirurgicale guidée par fluorescence avec radiothérapie ultérieure. 173 patients ont subi une résection standard sans administration du médicament avec radiothérapie ultérieure. La durée de suivi était d'au moins 180 jours suite à l'administration. Des effets indésirables potentiellement attribuables au médicament ont été rapportés chez 2 patients sur 201 (1,0 %) : vomissements légers 48 heures après l'intervention chirurgicale et photosensibilité d'intensité légère 48 heures après la chirurgie de l'essai. Un autre patient a accidentellement reçu une surdose de médicament (3 000 mg au lieu de 1 580 mg). L'insuffisance respiratoire rapportée chez ce patient a été prise en charge par une adaptation de la ventilation, avec retour complet à la normale. Chez les patients traités par 5-ALA, on a observé une augmentation transitoire plus prononcée des enzymes hépatiques sans symptôme clinique, avec un pic atteint entre 7 et 14 jours après l'administration. Une augmentation de la concentration d'amylase sanguine, de bilirubine totale et des leucocytes, accompagnée d'une baisse des plaquettes et des érythrocytes a été observée, bien qu'il n'y ait pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes traités.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours d'une étude clinique, un patient de 63 ans atteint d'une maladie cardiovasculaire avérée a reçu un surdosage de 5-ALA HCl (3 000 mg au lieu de 1 580 mg). Au cours de l'acte chirurgical, ce patient a commencé à montrer des signes d'insuffisance respiratoire qui a été prise en charge par une adaptation de la ventilation. Une fois l'intervention terminée, le patient a également présenté un érythème facial. On a conclu qu'il avait été exposé à une dose de lumière bien plus importante que celle permise par le protocole de l'étude. L'insuffisance respiratoire et l'érythème ont ensuite totalement disparu.

En cas de surdosage, les mesures de soutien nécessaires doivent être appliquées, notamment une protection suffisante contre de fortes sources lumineuses (par exemple exposition directe au rayonnement du soleil).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, sensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique, Code ATC : L01XD04

Mécanisme d'action

Le 5-ALA est un précurseur biochimique naturel de l'hème qui est métabolisé en porphyrines fluorescentes, en particulier en protoporphyrine IX (PPIX), par une série de réactions enzymatiques. La synthèse du 5-ALA est régulée par le réservoir intracellulaire d'hème libre via un mécanisme de rétrocontrôle négatif. L'administration d'un excès de 5-ALA exogène échappe au rétrocontrôle négatif, et une accumulation de PPIX se produit dans les tissus cibles. En présence de lumière visible, la fluorescence de la PPIX (effet photodynamique) dans certains tissus peut être utilisée pour le diagnostic photodynamique.

Effets pharmacodynamiques

L'administration systémique de 5-ALA entraîne une surcharge du métabolisme de la porphyrine cellulaire, ainsi qu'une accumulation de PPIX dans divers tissus épithéliaux et cancéreux. On a également démontré que le tissu du gliome malin (grade III et IV de l'OMS, par exemple glioblastome multiforme, gliosarcome ou astrocytome anaplasique) synthétise et accumule les porphyrines en réponse à une administration de 5-ALA. La concentration en PPIX est significativement plus faible dans la substance blanche que dans le cortex cérébral et la tumeur. Il est également possible que le tissu bordant la tumeur et le tissu cérébral normal soient touchés. Cependant, la formation de PPIX induite par le 5-ALA est significativement plus élevée dans les tissus malins quand dans le tissu cérébral normal.

En revanche, dans les tumeurs de faible grade (grade I et II de l'OMS, par exemple médulloblastome, oligodendrogliome), aucune fluorescence n'a pu être observée après administration de la substance active. Les métastases cérébrales ont une fluorescence inconstante, voire inexistante.

Le phénomène d'accumulation de PPIX dans les gliomes malins de grade III et IV de l'OMS peut s'expliquer soit par une absorption plus forte du 5-ALA par les tissus tumoraux, soit par une modification de l'expression ou de l'activité des enzymes (par exemple la ferrochélatase) impliquées dans la biosynthèse de l'hémoglobine au sein des cellules tumorales. L'augmentation de l'absorption du 5-ALA peut s'expliquer par une atteinte de la barrière hémato-encéphalique, une augmentation de la néovascularisation et une surexpression des transporteurs membranaires dans le tissu du gliome.

Après excitation avec une lumière bleue ($\lambda=400-410$ nm), la PPIX apparaît fortement fluorescente (pic à $\lambda=635$ nm) et peut donc être visualisée après modification appropriée d'un microscope neurochirurgical standard.

L'émission de fluorescence peut être soit rouge intense (contours nets) (correspondant à une tumeur solide viable), soit rosâtre (contours flous) (correspondant à des cellules tumorales infiltrées), tandis que le tissu cérébral normal, qui ne présente aucune augmentation de la concentration en PPIX, renvoie la lumière bleue-violette et apparaît en bleu.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude de phase I/II portant sur 21 patients a permis la mise en évidence d'une relation dose-effet entre les doses administrées et l'intensité et la qualité de la fluorescence de la masse tumorale : plus les doses de 5-ALA étaient fortes, plus la qualité et l'intensité de la fluorescence dans la masse tumorale étaient élevées (comparé à la délimitation de la masse tumorale obtenue en lumière blanche, la relation étant monotone et non-décroissante. Cette étude a également permis de déterminer que la dose la plus forte (20 mg/kg de masse corporelle) était la plus efficace.

Dans une étude de phase II portant sur 33 patients ayant reçu du 5-ALA HCl à une dose de 20 mg/kg de masse corporelle, la valeur prédictive positive de la fluorescence tissulaire était de 84,8 % (intervalle de confiance à 90 % : entre 70,7 % et 93,8 %). Cette valeur correspond au pourcentage de patients chez qui l'identification de cellules tumorales était positive pour la totalité des biopsies pratiquées sur les zones à forte ou faible fluorescence. La valeur prédictive positive en cas de forte fluorescence était plus élevée (100,0 % ; intervalle de confiance à 90 % : entre 91,1 % et 100,0 %) qu'en cas de faible fluorescence (83,3 %, intervalle de confiance à 90 % : entre 68,1 % et 93,2 %).

La fluorescence résultante a été utilisée en tant que marqueur intra-opératoire du tissu de gliome malin afin d'améliorer la résection chirurgicale de cette tumeur.

Au cours d'une étude de phase III, 349 patients soupçonnés d'être atteints d'un gliome malin autorisant une résection complète de la tumeur prenant le produit de contraste ont été randomisés soit dans le groupe destiné à une résection chirurgicale guidée par fluorescence après administration de 20 mg/kg de masse corporelle de 5-ALA HCl, soit dans le groupe destiné à une résection conventionnelle en lumière blanche. Dans le groupe expérimental, il a été possible de pratiquer l'exérèse des tumeurs prenant le produit de contraste chez 64 % des patients, contre 38 % des patients dans le groupe témoin ($p < 0,0001$).

Lors de la consultation 6 mois après la résection de la tumeur, 20,5 % des patients ayant reçu le 5-ALA et 11 % des patients ayant subi une intervention chirurgicale standard étaient en survie sans signe de progression de la maladie ; différence statistiquement significative avec le test du khi-carré ($p = 0,015$).

Aucune augmentation significative du taux de survie globale n'a été observée au cours de cet essai. Néanmoins, la puissance de l'essai était trop faible pour pouvoir détecter une telle différence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Ce médicament présente une bonne solubilité en milieu aqueux. Après ingestion, le 5-ALA lui-même n'est pas fluorescent, mais il est absorbé par le tissu tumoral (voir rubrique 5.1) où il est métabolisé au niveau intracellulaire en porphyrines fluorescentes, principalement en PPIX.

Absorption

Le 5-ALA sous la forme de solution buvable est absorbé de façon rapide et totale. Les pics plasmatiques du 5-ALA sont atteints en 0,5-2 heures après administration *per os* d'une dose de 20 mg/kg de masse corporelle. Les concentrations plasmatiques reviennent à la valeur initiale 24 heures après l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg/kg de masse corporelle. L'influence de la prise d'aliments n'a pas fait l'objet de recherches, car ce produit est généralement administré chez un patient dont l'estomac est vide avant anesthésie.

Distribution et biotransformation

Le 5-ALA est capté préférentiellement par le foie, les reins, les tissus endothéliaux et la peau, ainsi que par les gliomes malins (grade III et IV de l'OMS) où il est métabolisé en PPIX fluorescente. Le pic plasmatique de PPIX est atteint quatre heures après l'administration *per os* d'une dose de 20 mg/kg de masse corporelle de 5-ALA HCl. Les concentrations plasmatiques de PPIX diminuent rapidement au cours des 20 heures suivant l'administration du produit et ne sont plus du tout détectables après 48 heures. À la dose recommandée *per os* de 20 mg/kg de masse corporelle, les rapports de fluorescence tumeur/tissu cérébral normal sont généralement élevés et il existe un contraste suffisamment fort pour permettre la visualisation du tissu tumoral sous une lumière bleue-violette pendant au moins 9 heures.

Hormis le tissu tumoral, on a rapporté une faible fluorescence du plexus choroïde. Le 5-ALA est également absorbé et métabolisé en PPIX par d'autres tissus, comme le foie, les reins ou la peau (voir rubrique 4.4). La liaison de 5-ALA aux protéines plasmatiques reste inconnue.

Élimination

L'élimination du 5-ALA est rapide avec une demi-vie de la phase terminale de 1-3 heures. Environ 30 % de la dose de 20 mg/kg de masse corporelle administrée par voie orale est excrétée sous forme inchangée dans les urines sur une période de 12 heures.

Linéarité/non-linéarité

Il existe une dose-proportionnalité entre l'ASC_{0-inf} des valeurs de 5-ALA et les différentes doses *per os* de ce médicament.

Insuffisance hépatique ou rénale

La pharmacocinétique du 5-ALA chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études pharmacologiques de sécurité standard ont été menées sous photoprotection chez la souris, le rat et le chien. L'administration de 5-ALA n'a aucune influence sur la fonction du tube digestif, et du système nerveux central. On ne peut néanmoins exclure une légère augmentation de la salidiurèse.

L'administration unique de fortes doses de 5-ALA HCl chez la souris ou le rat entraîne des résultats non spécifiques d'intolérance, sans anomalies macroscopiques, ni signes de toxicité retardée. Les études de toxicité à doses répétées menées sur le rat et le chien ont montré des effets indésirables doses-dépendants comme une modification histologique des voies biliaires (non réversible sur une période de récupération de 14 jours), une augmentation transitoire des transaminases, de la LDH, de la bilirubine totale, du cholestérol total, de la créatinine et de l'urée, ainsi que de vomissements (uniquement chez le chien). Des signes de toxicité systémique (paramètres cardiovasculaires et respiratoires) sont apparus lors de l'administration de doses plus fortes chez le chien sous anesthésie : à la dose de 45 mg/kg de masse corporelle par voie intraveineuse, on observe une légère diminution de la pression artérielle périphérique et de la pression systolique ventriculaire gauche. Un retour aux valeurs initiales est observé cinq minutes après l'administration du produit. On considère que les effets cardiovasculaires sont liés à l'administration intraveineuse du produit.

La phototoxicité faisant suite à un traitement *in vitro* ou *in vivo* par 5-ALA est clairement et étroitement liée à l'induction dose- et temps-dépendante de la synthèse de PPIX dans les cellules ou tissus irradiés. On observe une destruction des cellules sébacées, la présence de foyers de nécrose épidermique accompagnés d'une inflammation aiguë et transitoire et d'une modification réactive diffuse des kératinocytes avec œdème et inflammation secondaires et transitoires du derme. La surface cutanée exposée à la lumière a ensuite retrouvé un aspect totalement normal, à l'exception d'une réduction persistante du nombre de follicules pileux. En conséquence, des mesures générales de photoprotection des yeux et de la peau sont recommandées sur une période d'au moins 24 heures après l'administration du médicament.

Bien qu'aucune étude pivot sur les conséquences du 5-ALA sur la reproduction ou le développement embryonnaire n'ait été menée, on peut conclure que la synthèse de porphyrines induite par l'administration de 5-ALA est susceptible d'entraîner une activité embryotoxique chez les embryons de souris, de rat et de poulet dans des conditions d'exposition concomitante à la lumière directe. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Un traitement par une dose unique excessive de 5-ALA chez le rat a eu des conséquences réversibles sur la fertilité des mâles sur une période de deux semaines après l'administration de la dose.

La majorité des études de génotoxicité menées dans l'obscurité n'ont pas montré de potentiel génotoxique du 5-ALA. Le composé est susceptible d'entraîner une photogénotoxicité due à la synthèse induite de porphyrines en cas d'irradiation ou d'exposition ultérieure à la lumière. Aucune étude à long terme de carcinogénicité *in vivo* n'a été menée sur le 5-ALA HCl. Cependant, au vu de l'indication thérapeutique, un seul traitement par voie orale par 5-ALA HCl ne devrait probablement pas entraîner de risques carcinogènes graves.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution reconstituée

Une fois reconstituée, la solution a une stabilité physicochimique de 24 heures à une température de 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type II, fermé par un bouchon en caoutchouc butyle contenant 1,5 g de poudre pour reconstitution dans 50 ml d'eau potable.

Présentations : 1, 2 et 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution buvable est obtenue par dissolution dans 50 ml d'eau potable de la quantité de poudre disponible dans un flacon. Après reconstitution, on obtient une solution transparente et incolore, voire légèrement jaunâtre.

Gliolan est uniquement destiné à un usage unique et tout contenu restant doit être jeté après utilisation.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne
Tél. : + 49 4103 8006 0
Fax : +49 4103 8006 100

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/413/001-003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 septembre 2007
Date de dernier renouvellement : 12 septembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Gliolan ne doit être utilisé que par les neurochirurgiens ayant suivi une formation spécialisée respectant les standards décrits ci-dessous :

Le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en accord avec les autorités compétentes de chaque État membre, devra mettre en place, avant tout lancement du produit :

- une formation destinée aux neurochirurgiens visant à minimiser tout risque lié à l'utilisation du produit et à en promouvoir une utilisation sûre et efficace. La formation devra avoir lieu dans des centres de formation qualifiés avec le concours de formateurs experts en la matière. Cette formation comprendra la présentation de mesures visant à minimiser les effets indésirables liés à la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan (en particulier les effets indésirables neurologiques graves) grâce aux enseignements suivants :
 - a) théorie et principes de base de la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan et de la résection des gliomes malins, notamment les méthodes d'identification efficace des zones fonctionnelles ;
 - b) utilisation de la microscopie à fluorescence sur site, notamment ses pièges et détection des problèmes ;
 - c) méthode de différenciation de l'intensité de fluorescence ; maintien d'une distance de sécurité par rapport aux zones fonctionnelles, etc.
 - d) pratique de la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan (grâce, notamment, à la participation à au moins un acte chirurgical guidé par fluorescence sous Gliolan en salle d'opération avec instructions sur la manipulation du microscope données en direct par le formateur, ou au visionnage d'une vidéo sur la résection guidée par fluorescence) ;
 - e) connaissances actuelles sur les bénéfices et les risques de la chirurgie cytoréductrice dans la prise en charge des patients atteints de gliome malin ;
 - f) bases théoriques sur l'accumulation de porphyrines dans les gliomes malins ;
 - g) principes techniques sous-jacents à une résection guidée par fluorescence sous Gliolan ;
 - h) critères permettant d'identifier un candidat se prêtant à la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan ;
 - i) modalité d'administration du Gliolan selon une posologie et une fréquence correctes et importance d'une corticothérapie concomitante ;
 - j) critères permettant d'identifier les patients à risque de déficits neurologiques lors d'une chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan, avec une attention particulière pour les aphasies et autres déficits localisés menaçant le pronostic vital ;
 - k) techniques permettant une réduction des risques intra-opératoires (techniques de microchirurgie, surveillance neurophysiologique, choix de la voie d'abord) et leur mise en œuvre effective ;
 - l) principes permettant d'identifier la fluorescence de la zone à réséquer grâce à la manipulation en salle d'opération du microscope opératoire ;
 - m) bénéfices et risques de la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan.

Qualifications minimales requises pour les formateurs experts :

- diplôme de neurochirurgie reconnu par les instances nationales ou régionales ;
- participation à une formation antérieure, avec maîtrise du sujet, ou participation à une formation équivalente au cours de l'essai de phase III ;
- pratique d'au moins 20 actes chirurgicaux guidés par fluorescence sous Gliolan.

Qualifications minimales requises pour les centres de formation qualifiés :

- détenir un microscope adapté à la pratique de chirurgie guidée par fluorescence ;
- compter un nombre de cas annuel suffisant (au moins 10 patients par an) de gliome malin (grade III et IV, de l'OMS) ;
- être en mesure de proposer les techniques de surveillance neurophysiologique adéquates des zones fonctionnelles lors d'une chirurgie du cerveau.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Gliolan 30 mg/ml poudre pour solution buvable
Chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon contient 1,17 g d'acide 5-aminolévulinique, ce qui équivaut à 1,5 g de chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl).

Après reconstitution, un ml de solution contient 23,4 mg d'acide 5-aminolévulinique, ce qui équivaut à 30 mg de chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution buvable

1 flacon

2 flacons

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP :

La durée de conservation de la solution reconstituée est de 24 heures à 25 °C.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Flacon à usage unique – tout contenu non utilisé doit être jeté après utilisation.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/413/001
EU/1/07/413/002
EU/1/07/413/003

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gliolan 30 mg/ml poudre pour solution buvable
Chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon contient 1,17 g d'acide 5-aminolévulinique, ce qui équivaut à 1,5 g de chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Flacon à usage unique – tout contenu non utilisé doit être jeté après utilisation.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Gliolan 30 mg/ml poudre pour solution buvable

Chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Gliolan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gliolan
3. Comment prendre Gliolan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Gliolan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Gliolan et dans quel cas est-il utilisé ?

Gliolan est indiqué pour la visualisation de certaines tumeurs du cerveau (appelées gliomes malins) au cours de la chirurgie.

Gliolan contient une substance appelée acide aminolévulinique (5-ALA). Le 5-ALA est une substance qui s'accumule de préférence dans les cellules tumorales, à l'intérieur desquelles elle se transforme en une autre substance similaire. Si la tumeur est ensuite exposée à une lumière bleue, cette nouvelle substance émet une lumière rouge-violette permettant de mieux distinguer le tissu tumoral du tissu normal. Cela aide le chirurgien à extraire la tumeur, tout en épargnant le tissu sain.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gliolan ?

Ne prenez jamais Gliolan :

- si vous êtes allergique au chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique ou aux porphyrines,
- si vous souffrez d'une porphyrie (trouble héréditaire ou acquis empêchant certaines enzymes de fonctionner normalement au cours de la synthèse du pigment rouge du sang) de type aigu ou chronique avérée ou si l'on soupçonne chez vous ce type de maladie,
- si vous êtes enceinte ou s'il existe un risque que vous soyez enceinte.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Gliolan.

- Pendant 24 heures après l'administration de ce produit, **protégez vos yeux et votre peau contre une exposition à une forte lumière** (comme le soleil direct ou les sources lumineuses artificielles de forte intensité).
- Si vous souffrez d'une **maladie cardiaque** ou si vous avez souffert d'une maladie cardiaque dans le passé, parlez-en à votre médecin. Il est important, dans ce cas, d'utiliser le médicament avec précaution, car celui-ci est susceptible de faire baisser votre pression artérielle.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Aucun essai n'a porté sur des patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Par conséquent, il est important d'utiliser ce médicament avec précaution chez ces patients.

Patients âgés

Aucune exigence particulière concernant l'utilisation du médicament chez le sujet âgé dont les fonctions organiques sont normales.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Il n'existe aucune expérience concernant Gliolan chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée dans cette classe d'âge.

Autres médicaments et Gliolan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, en particulier un médicament susceptible d'entraîner des problèmes cutanés lors d'une exposition à une forte lumière (comme certains médicaments appelés antibiotiques), ou même un médicament obtenu sans ordonnance (comme des extraits d'hypéricine ou de millepertuis). Un cas d'érythème solaire (coup de soleil) sévère ayant duré 5 jours a été observé chez un patient ayant à la fois reçu ce médicament et un extrait d'hypéricine. Il est donc impératif de ne pas prendre ce type de produits pendant les 2 semaines suivant la prise de Gliolan.

Pendant les 24 heures suivant la prise de Gliolan, évitez d'avoir recours à tout autre médicament susceptible d'avoir des effets néfastes sur le foie.

Gliolan avec des aliments et boissons

Ce médicament n'est généralement utilisé qu'une seule fois : entre 2 et 4 heures avant l'anesthésie précédant la chirurgie de certaines tumeurs cérébrales appelées gliomes. On vous demandera d'observer un jeûne strict (ni nourriture, ni boisson) d'au moins 6 heures avant l'anesthésie.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Les effets de Gliolan sur le fœtus sont inconnus. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament peut passer dans le lait maternel. Les femmes allaitant leur enfant ne doivent pas allaiter pendant 24 heures après un traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament en lui-même n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre Gliolan

Ce médicament est une poudre qu'il faut d'abord mélanger à de l'eau potable avant de pouvoir l'utiliser. Seul un pharmacien ou une infirmière est habilité à reconstituer ce type de médicament. Vous ne devez jamais essayer de le faire vous-même. La dose habituelle est de 20 mg de 5-ALA HCl par kilogramme de poids corporel. Le pharmacien ou l'infirmière calculera donc la dose exacte qui vous convient. Vous devrez ensuite boire la solution préparée entre 2-4 heures avant l'anesthésie.

Même si l'anesthésie/intervention chirurgicale est retardée de quelques heures, il ne sera pas possible de vous administrer une dose supplémentaire de ce médicament. Si l'intervention chirurgicale est reportée d'un ou plusieurs jours, il vous sera alors possible de prendre de nouveau ce médicament 2-4 heures avant l'anesthésie.

Si vous avez pris plus de Gliolan que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Gliolan que vous n'auriez dû, votre médecin décidera des mesures à prendre afin d'éviter tout problème, y compris une protection suffisante contre de fortes lumières (par exemple, le soleil direct).

Si vous oubliez de prendre Gliolan

Ce médicament ne vous est donné qu'une seule fois, le jour de l'intervention chirurgicale, entre 2- à 4 heures avant l'anesthésie. Si vous avez oublié de prendre ce médicament dans les temps impartis, il n'est pas conseillé de le prendre juste avant l'anesthésie. L'anesthésie et la chirurgie devront simplement être retardées d'au moins 2 heures si possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus sévères incluent des légères modifications du nombre de cellules sanguines (globules rouges et blancs, plaquettes), des troubles neurologiques (touchant le système nerveux, comme une hémiparésie - paralysie partielle d'un côté du corps) et des thrombo-embolies (caillots sanguins pouvant obstruer les vaisseaux sanguins). Les autres effets indésirables fréquemment observés sont les vomissements, les nausées (envie de vomir) et une légère augmentation de certains enzymes (transaminases, γ -GT, amylase) ou de la bilirubine (un pigment biliaire produit par le foie lors de la dégradation du pigment rouge du sang).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, indiquez-le immédiatement à votre médecin.

Les effets indésirables sont classés dans les deux catégories suivantes :

- effets indésirables immédiats entre la prise de Gliolan et le début de l'anesthésie
- effets indésirables combinés de l'administration de Gliolan, de l'anesthésie et de la résection chirurgicale de la tumeur

Entre la prise de Gliolan et le début de l'anesthésie, il est possible d'observer les effets indésirables suivants :

Effets indésirables peu fréquents (affectant jusqu'à 1 personne sur 100) :

Nausées (envie de vomir), baisse de la pression artérielle, réactions cutanées (par exemple : rougeur ayant l'apparence d'un coup de soleil).

En cas d'administration de Gliolan suivie par l'anesthésie et la résection chirurgicale de la tumeur, d'autres effets indésirables sont possibles :

Effets indésirables très fréquents (affectant plus d'1 personne sur 10) :

Légère modification du nombre de cellules sanguines (globules rouges et blancs, plaquettes), et légère augmentation des taux sanguins de certaines enzymes (transaminases, γ -GT, amylase) ou de bilirubine (pigment biliaire produit par le foie lors de la dégradation du pigment rouge du sang). Ces modifications sont le plus visibles entre 7 et 14 jours après l'intervention chirurgicale et reviennent totalement à la normale en quelques semaines. En général, aucun symptôme n'accompagne ce type de modifications.

Effets indésirables fréquents (affectant plus d'1 personne sur 100, mais chez moins d'1 personne sur 10) :

Nausées (envie de vomir), vomissements, troubles neurologiques (troubles touchant le système nerveux comme l'hémiparésie (paralysie partielle d'un côté du corps), l'aphasie (perte totale ou partielle de la capacité à utiliser ou à comprendre le langage), convulsions (crises) et hémianopsie (perte de la vision dans une moitié du champ visuel d'un œil ou des deux yeux)), et thrombo-embolie (caillots sanguins pouvant obstruer les vaisseaux sanguins).

Effets indésirables peu fréquents (affectant plus d'1 personne sur 1 000, mais chez moins d'1 personne sur 100) :

Baisse de la pression artérielle, œdème cérébral (gonflement dans le cerveau).

Effets indésirables très rares (affectant plus d'1 personne sur 10 000), y compris cas isolés :
Hypoesthésie (baisse de la sensibilité, engourdissement) et diarrhée (selles molles ou liquides).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Gliolan

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée est stable physiquement et chimiquement pendant 24 heures à 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Gliolan

La substance active est le chlorhydrate d'acide 5—aminolévulinique (5-ALA HCl). Chaque flacon contient 1,17 g d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), ce qui équivaut à 1,5 g de 5-ALA HCl. Après reconstitution, un ml de solution contient 23,4 mg de 5-ALA, ce qui équivaut à 30 mg de 5-ALA HCl.

Qu'est-ce que Gliolan et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est une poudre pour solution buvable qui se présente sous la forme d'un agrégat de particules couleur blanche à blanc cassé. Une fois reconstituée, la solution est transparente et incolore, voire légèrement jaunâtre.

Gliolan est fourni dans un flacon en verre et disponible dans des boîtes de 1, 2 et 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Allemagne

Tel. +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

Fabricant

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE

**CONDITIONS OU RESTRICTIONS DEVANT ETRE APPLIQUEES PAR LES ETATS
MEMBRES EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

CONDITIONS OU RESTRICTIONS DEVANT ETRE APPLIQUEES PAR LES ETATS MEMBRES EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Les États membres doivent s'assurer que toutes les conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament décrites ci-dessous sont appliquées :

Gliolan est un produit exclusivement réservé aux neurochirurgiens ayant suivi une formation spécialisée respectant les standards décrits ci-dessous :

Les États membres devront décider avec le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la mise en place des mesures suivantes avant tout lancement du produit :

- une formation destinée aux neurochirurgiens visant à minimiser tout risque lié à l'utilisation du médicament et à en promouvoir une utilisation sûre et efficace. La formation devra avoir lieu dans des centres de formation qualifiés avec le concours de formateurs experts en la matière. Cette formation comprendra la présentation de mesures visant à minimiser les effets indésirables liés à la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan (en particulier les effets indésirables neurologiques graves) grâce aux enseignements suivants :
 - a) théorie et principes de base de la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan et de la résection des gliomes malins, notamment les méthodes d'identification efficace des zones fonctionnelles ;
 - b) utilisation de la microscopie à fluorescence sur site, notamment ses pièges et détection des problèmes ;
 - c) méthode de différenciation de l'intensité de fluorescence ; maintien d'une distance de sécurité par rapport aux zones fonctionnelles ;
 - d) pratique de la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan (grâce, notamment, à la participation à au moins un acte chirurgical guidé par fluorescence sous Gliolan en salle d'opération avec instructions sur la manipulation du microscope données en direct par le formateur, ou au visionnage d'une vidéo sur la résection guidée par fluorescence) ;
 - e) connaissances actuelles sur les bénéfices et les risques de la chirurgie cytoréductrice dans la prise en charge des patients atteints de gliome malin ;
 - f) bases théoriques sur l'accumulation de porphyrines dans les gliomes malins ;
 - g) principes techniques sous-jacents à une résection guidée par fluorescence sous Gliolan ;
 - h) critères d'identification d'un candidat se prêtant à la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan ;
 - i) modalité d'administration du Gliolan selon une dose et une fréquence correctes et importance d'une corticothérapie concomitante ;
 - j) critères d'identification des patients à risque de déficits neurologiques lors d'une chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan, avec une attention particulière portée aux aphasies et autres déficits localisés menaçant le pronostic vital ;
 - k) techniques permettant une réduction des risques intra-opératoires (techniques de microchirurgie, surveillance neurophysiologique, choix de la voie d'abord) et modalités de leur mise en place ;
 - l) principes permettant d'identifier la fluorescence de la zone à réséquer grâce à la manipulation en salle d'opération du microscope opératoire ;
 - m) bénéfices et risques de la chirurgie guidée par fluorescence sous Gliolan.

Qualifications minimales requises pour les formateurs experts :

- diplôme de neurochirurgie reconnu par les instances nationales ou régionales ;
- participation à une formation antérieure, avec maîtrise du sujet, ou participation à une formation équivalente au cours de l'essai de phase III ;
- pratique d'au moins 20 actes chirurgicaux guidés par fluorescence sous Gliolan.

Qualifications minimales requises pour les centres de formation qualifiés :

- détenir un microscope adapté à la pratique de la chirurgie guidée par fluorescence ;
- compter un nombre de cas annuel suffisant (au moins 10 patients par an) de gliome malin (grade III et IV, de l’OMS) ;
- être en mesure de proposer les techniques de surveillance neurophysiologique adéquates des zones fonctionnelles lors d’une chirurgie du cerveau.