

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}GLEOLAN

Poudre pour solution buvable de chlorhydrate d'acide aminolévulinique

1,5 g / fiole

Agent d'imagerie

Medexus Inc.
35 chemin Nixon, Unité 1
Bolton, Ontario
L7E 1K1

Date de l'approbation initiale :

Date de révision :
Le 8 septembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 234673

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune.

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Posologie recommandée et modification posologique.....	4
3.2 Administration.....	5
3.3 Reconstitution	5
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières.....	8
6.1.1 Femmes enceintes	8
6.1.2 Allaitement.....	8
6.1.3 Enfants	8
6.1.4 Personnes âgées	9
7 EFFETS INDÉSIRABLES	9
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	9
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	10
7.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	10
Effets indésirables identifiés après la mise en marché	10
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
8.1 Aperçu	10
8.2 Interactions médicament-médicament.....	11
8.3 Interactions médicament-plante médicinale.....	11
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
9.1 Mode d'action	11
9.2 Pharmacodynamique.....	11
9.3 Pharmacocinétique	12

10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
11	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
12	ESSAIS CLINIQUES.....	14
	12.1 Conception de l'essai et données démographiques sur les patients des essais cliniques	14
	12.2 Résultats de l'étude.....	16
13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	17
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Gleolan (chlorhydrate d'acide aminolévulinique) est indiqué chez les patients atteints de gliome [de grade III ou IV selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) soupçonné sur l'imagerie préopératoire] en tant que complément pour la visualisation du tissu malin durant l'intervention chirurgicale.

L'efficacité clinique pour cet agent d'imagerie optique repose sur un taux élevé de biopsies positives par fluorescence avec identification positive de la tumeur parmi toutes les biopsies positives par fluorescence (taux de vrais positifs) prises au cours de trois études cliniques.

Limites de l'utilité :

Il y a eu un taux élevé de biopsies positives non fluorescentes avec identification positive de tumeur parmi toutes les biopsies positives non fluorescentes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Généralités*, *Risque de mésinterprétation* et ESSAIS CLINIQUES).

Restrictions particulières :

Gleolan ne doit être utilisé que par des neurochirurgiens qui ont complété un programme de formation sur l'utilisation de la fluorescence en chirurgie.

1.1 Enfants

Enfants (0 à 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques suggèrent que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'est associée à aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. On ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés (voir POPULATIONS PARTICULIÈRES).

2 CONTRE-INDICATIONS

Gleolan est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

- Hypersensibilité aux porphyrines.
- Types de porphyrie aiguë ou chronique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

La dose orale recommandée de chlorhydrate d'acide aminolévulinique reconstitué est de 20 mg / kg de poids corporel.

Le nombre total de fioles nécessaires pour atteindre la dose prévue pour chaque individu peut

être déterminé à l'aide de l'équation ci-dessous (arrondie à la fiole complète la plus proche) :

$$\text{Nombre de fioles} = \frac{\text{Poids corporel du patient (kg)}}{75 \text{ kg/fiole}}$$

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients âgés.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation chez les enfants.

L'effet de l'insuffisance rénal ou hépatique sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'acide aminolévulinique (ALA HCl) n'a pas fait l'objet d'études. Des problèmes de sécurité peuvent potentiellement survenir, car l'acide aminolévulinique est excrété par les reins et les porphyrines sont métabolisées par le foie. L'emploi de chlorhydrate d'acide aminolévulinique chez ces populations n'est donc pas recommandé sauf s'il est justifié sur le plan médical.

3.2 Administration

La solution devrait être administrée par voie orale trois heures (entre 2 et 4 heures) avant l'anesthésie.

Le volume d'administration nécessaire pour atteindre la dose prévue pour le patient individuel peut être calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Volume d'administration (mL)} = \frac{\text{Poids corporel du patient (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/mL}}$$

Si la chirurgie est retardée de plus de 12 heures, elle devrait être reportée au lendemain ou plus tard. Une autre dose de ce médicament peut être prise 2-4 heures avant l'anesthésie.

Dose oubliée :

Ce médicament est administré seulement une fois, le jour de la chirurgie, de 2 à 4 heures avant le début de l'anesthésie. Si vous n'avez pas pris ce médicament au cours de cette période de temps, il n'est pas conseillé de le prendre juste avant le début de l'anesthésie. Dans ce cas, l'anesthésie et la chirurgie doivent être reportées d'au moins 2 heures, si possible.

3.3 Reconstitution

Solutions buvables : La poudre Gleolan doit être reconstituée par un fournisseur de soins de santé avant l'administration. La solution buvable est préparée en dissolvant la quantité de poudre dans une fiole dans 50 ml d'eau potable.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
1,5 g / fiole	50 mL d'eau potable	50 mL	30 mg d'acide aminolévulinique par mL

La solution reconstituée est un liquide transparent d'incolore à jaunâtre.

Gleolan est destiné à un seul usage et tout contenu restant après l'utilisation doit être jeté.

3.4 Instructions d'imagerie

Pendant la chirurgie du gliome, Gleolan doit être utilisé avec un microscope opératoire adapté avec une source de lumière bleue (densité de lumière blanche 40-80 mW/cm²) et des filtres pour permettre une lumière d'excitation avec longueurs d'onde de 375 à 440 nm, et une lumière d'observation aux longueurs d'onde de 620 à 710 nm. Ceci permet de visualiser le tissu tumoral en fluorescence rouge (typiquement forte) ou en fluorescence rose (typiquement faible). Le tissu avec concentrations insuffisantes de protoporphyrine IX (PpIX) apparaît bleu.

4 SURDOSAGE

Le surdosage a été associé à l'insuffisance respiratoire et à l'érythème. En cas de surdose, on doit recourir à des mesures de soutien au besoin, y compris une protection contre les fortes sources lumineuses.

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumés, communiquez avec votre centre antipoison régional.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Poudre lyophilisée, 1,5 g / fiole	Aucun.

La poudre Gleolan est présentée en doses uniques dans des fioles de 50 mL de verre clair incolore avec bouchon de caoutchouc contenant 1,5 g de poudre lyophilisée de chlorhydrate d'acide aminolévulinique (1,17 g d'acide aminolévulinique).

Gleolan est conditionné en boîtes contenant 1 fiole.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Risque de nouvelle apparition ou exacerbation de déficiences neurologiques postopératoires : Comme c'est le cas avec toute résection tumorale, des mesures pré- ou peropératoires devraient être prises pour assurer le maintien de distances sécuritaires avec les zones d'éloquence. La résection de tissus fluorescents doit être soigneusement soupesée contre la fonction neurologique de fluorescence du tissu.

Certains investigateurs ont signalé que la résection de gliomes guidée par la fluorescence de l'acide aminolévulinique était associée à un risque accru de nouvelle apparition ou d'exacerbation de déficiences neurologiques. Compte tenu de tels résultats, on doit faire preuve de prudence chez les patients avec une tumeur à proximité d'une importante fonction neurologique et de déficiences focales préexistantes qui ne s'améliorent pas sous traitement par corticostéroïdes.

Risque de mésinterprétation :

Des résultats faux négatifs et faux positifs peuvent survenir avec l'emploi du chlorhydrate d'acide aminolévulinique pour la visualisation peropératoire de gliomes malins. La non fluorescence de tissus dans le domaine chirurgical n'exclut pas la présence de tumeurs chez les patients avec gliomes. Dans l'ensemble des trois études cliniques, un total de 228 (79 %) biopsies faussement négatives sur 288 biopsies de tissu non fluorescent ont été identifiées. Par ailleurs, on pourrait voir de la fluorescence dans des secteurs de tissu cérébral sans qu'il y ait présence de cellules tumorales. Dans l'ensemble des trois études cliniques, un total de 26 (3 %) biopsies faussement positives sur 858 biopsies de tissu non fluorescent ont été identifiées. Dans aucune de ces études exigeait-on de décrire les observations histopathologiques des biopsies faussement positives. (Voir ESSAIS CLINIQUES). Selon la littérature scientifique, on pourrait voir de la fluorescence dans des régions de tissu cérébral anormal (comme astrocytes réactives, cellules atypique), de tissu nécrotique, d'inflammation, d'infections (comme infections fongiques ou bactériennes et abcès), de lymphome du SNC ou de métastases provenant d'autres types de tumeurs.

Patients atteints de porphyrie :

Les patients souffrant de types aigus ou chroniques de porphyrie étaient exclus des études cliniques; par conséquent, on ne connaît pas les problèmes qui pourraient se poser en matière d'efficacité et d'innocuité. Chez des patients dont le métabolisme de l'hème est altéré, l'administration exogène de chlorhydrate d'acide aminolévulinique pourrait entraîner des réactions inattendues.

Appareil cardiovasculaire

Chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire préexistante, on doit faire preuve de prudence avec Gleolan, en raison du risque possible d'effets cardiovasculaires. La littérature rapporte une diminution de la tension artérielle systolique et diastolique, de la tension systolique et diastolique des artères pulmonaires ainsi que de la résistance vasculaire pulmonaire.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

La contribution du foie dans l'élimination de l'acide aminolévulinique après l'administration de Gleolan est inconnue. La clairance de l'acide aminolévulinique peut être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Au cours des 24 heures suivant l'administration, des médicaments hépatotoxiques devraient être évités en raison du risque possible d'élévation des enzymes hépatiques.

Système immunitaire

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des réactions d'hypersensibilité, y compris certaines réactions graves, ont été observées. Les réactions d'hypersensibilité peuvent comprendre : choc anaphylactique, enflure et urticaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On doit toujours avoir sous la main l'équipement et le personnel de réanimation cardiopulmonaire nécessaires pour assurer une surveillance étroite de tous les patients et déceler toute réaction d'hypersensibilité.

Considérations périopératoires

L'acide aminolévulinique induit un agent photosensibilisant (PpIX). Les patients doivent éviter la lumière directe du soleil et, après l'intervention, ils doivent réduire l'exposition aux lumières ambiantes pendant 48 h après l'administration de Gleolan pour éviter toute sensibilisation de la peau.

De plus, en raison du risque possible de réactions phototoxiques, les agents phototoxiques (p. ex. certains antibiotiques [tétracyclines, sulfonamides, fluoroquinolones], extrait d'hypéricine) ne doivent pas être utilisés en concomitance pendant jusqu'à 24 heures après l'administration périopératoire de Gleolan, sauf si justifié sur le plan médical (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit éviter toute exposition concomitante de tout agent photosensibilisant et de chlorhydrate d'acide aminolévulinique. Un cas de réaction phototoxique accrue (grave coup de soleil durant 5 jours) a été signalé chez une patiente atteinte de cancer du sein après la coadministration de 40 mg/kg de chlorhydrate d'acide aminolévulinique avec un extrait d'hypéricine.

Systeme rénal

Puisqu'environ un tiers de la dose d'acide aminolévulinique est excrétée dans l'urine sous forme de molécule mère, la clairance de l'acide aminolévulinique peut être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'emploi de Gleolan n'est pas recommandé dans cette population, sauf si justifié sur le plan médical.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Gleolan n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il n'existe aucune donnée sur l'expérience avec Gleolan chez la femme enceinte. On ne peut donc pas déterminer le risque associé aux effets indésirables sur le plan du développement. Dans des études de reproduction sur les animaux, on n'a observé aucun effet indésirable sur le développement après l'administration orale de chlorhydrate d'acide aminolévulinique à des lapines gravides à des doses 3 fois supérieures à la dose maximale recommandée par voie orale chez les humains.

6.1.2 Allaitement

On ne possède aucune donnée sur la présence de chlorhydrate d'acide aminolévulinique dans soit le lait maternel humain ou le lait d'animaux, les effets sur le nourrisson, ou les effets sur la production de lait. On doit considérer les bienfaits sur le développement et la santé du nouveau-né par rapport au besoin clinique de la mère pour Gleolan et tout effet indésirable potentiel sur le nourrisson des suites de la prise de Gleolan ou de la condition sous-jacente de la mère. Afin de réduire l'exposition du nourrisson allaité à Gleolan, aviser la femme qui allaite de pomper et jeter son lait pendant 24 heures (c.-à-d., 5 à 6 demi-vies) après l'administration de Gleolan.

6.1.3 Enfants

Enfants (0 à 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Personnes âgées

Parmi les 527 sujets ayant participé aux études cliniques sur Gleolan, 182 étaient âgés de 65 à < 75 ans et 7 étaient âgés de ≥ 75 ans. On n'a observé aucune différence globale entre les patients plus âgés et les plus jeunes sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité. D'autres expériences cliniques n'ont pas, non plus, signalé de différences au niveau de la réponse entre les patients plus âgés et les plus jeunes, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et en estimer la fréquence.

L'innocuité de Gleolan est étayée par des données provenant de 6 études cliniques, qui comprenaient 21 sujets sains de sexe masculin et 527 patients avec gliome qui ont reçu au moins une dose de 20 mg/kg de poids corporel de chlorhydrate d'acide aminolévulinique (dont 36 patients qui présentaient un gliome récurrent). Aucune de ces études ne comprenait une évaluation à l'insu des effets indésirables.

Des effets indésirables attribuables au traitement (EIAT) ont été signalés chez 317 patients (60,2 %); 3,4 % étaient considérés attribuables au médicament. Aucun patient n'a abandonné l'étude en raison d'EIAT non fatals. Un plus grand pourcentage de patients a présenté des EIAT au cours de la première semaine suivant l'intervention (41,6 %) comparativement à 24,6 % dans les 6 semaines après la chirurgie et 18,3 % des patients plus de 6 semaines après l'opération.

Les EIAT les plus fréquents, sans égard à la causalité par Gleolan, concernaient les troubles du système nerveux, survenant chez 29,4 % des patients au cours de la première semaine après l'intervention chirurgicale. Les événements survenant chez > 1 % des patients comprenaient : aphasie (8,0 %), hémiparésie (7,8 %), hémianopie (3,2 %), céphalée (2,7 %), crise épileptique (1,9 %), hémiplégie (1,9 %), monoparésie (1,3 %) et hypoesthésie (1,1 %). Dans l'essai clinique randomisé (MC-ALS.3/GLI), les nombres d'effets indésirables neurologiques graves au cours de la période postopératoire étaient plus élevés chez les patients randomisés au groupe fluorescence par l'AAL comparativement au groupe témoin. Un déséquilibre était notable pour les effets indésirables que sont l'aphasie, l'ataxie, la convulsion et l'hémianopsie et est probablement lié à la plus grande quantité de résections de tumeurs cérébrales dans le groupe AAL. Après des périodes de suivi prolongées, les deux groupes paraissaient semblables. Parmi les autres EIAT qui se sont manifestés chez > 1 % des patients dans la semaine suivant la chirurgie, on compte la pyrexie (1,9 %), l'hypertension (1,3 %), les nausées (1,1 %) et les vomissements (1,1 %).

Les EIAT qui étaient considérés liés au médicament par les investigateurs et qui survenaient

au cours des 6 semaines suivant la chirurgie, étaient œdème cérébral, hémianopie, hypoesthésie, pyrexie, frissons, réaction de photosensibilité, dermatite solaire, hypotension, anomalies des examens de la fonction hépatique, diarrhée et thrombose veineuse. Chacun de ces EIAT n'est survenu que chez 1-2 patients (< 1 % des patients). De plus, il y a eu 1 cas d'insuffisance respiratoire signalé en raison d'une surdose de médicaments.

7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Veillez consulter la section 7.2 pour toutes les EIAT et leur fréquence.

7.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Élévation des taux d'enzymes hépatiques

Dans l'ensemble, il n'y avait aucune tendance significative au changement sur le plan clinique dans aucun des paramètres de laboratoire associés au chlorhydrate d'acide aminolévulinique. Dans toutes les études, les patients ont présenté une aggravation de ≥ 2 des grades CTC (*Common Toxicity Criteria*) en alanine aminotransférase (ALT) et en gamma- glutamyl transférase (GGT) (15,8 % et 11,6 %, respectivement) au cours de la première semaine après l'intervention chirurgicale. Les valeurs absolues variaient de 2 fois à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) pour chaque paramètre. Après 6 semaines, le taux d'ALT est demeuré élevé chez 2,9 % des patients (de 2 à plus de 5 X LSN), et le taux de GGT était élevé chez 7,5 % des patients (de 2 à plus de 10 X LSN).

Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été sporadiquement identifiées pendant l'utilisation hors Canada de Gleolan après son approbation. Puisque ces réactions sont signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec précision ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire (représentant possiblement des réactions d'hypersensibilité) : choc anaphylactique, œdème de Quincke, éruption médicamenteuse, urticaire, érythème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose métabolique/lactique.

Il y a un cas décrit dans la littérature scientifique concernant un patient qui aurait développé un œdème généralisé, y compris des muqueuses, nécessitant 4 jours de surveillance étroite en soins intensifs après une intervention chirurgicale assistée par la fluorescence pour une tumeur cérébrale. Le patient s'est complètement rétabli.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Dans l'organisme, l'acide aminolévulinique est métabolisé en PpIX; cette substance peut entraîner des réactions phototoxiques de la peau. Par conséquent, on doit user de prudence lors de l'administration d'agents thérapeutiques qui peuvent également induire des réactions phototoxiques.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les patients exposés à un agent photosensibilisant peuvent présenter une réaction cutanée phototoxique (grave coup de soleil). En raison du risque potentiel de réactions phototoxiques, éviter d'administrer des médicaments phototoxiques (p. ex. certains antibiotiques [tétracyclines, sulfonamides, fluoroquinolones, griséofulvine], les diurétiques thiazidiques, les sulfonylurées, les phénothiazines, les préparations topiques contenant du chlorhydrate d'acide aminolévulinique, et l'extrait d'hypericine) pendant 24 heures avant et après l'administration de Gleolan.

Des études *in vitro* suggèrent que la phénytoïne et d'autres anticonvulsivants peuvent réduire l'accumulation de PpIX cellulaire après l'administration de Gleolan.

Le chlorhydrate d'acide aminolévulinique n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A.

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

8.3 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis est considéré phototoxique et on devrait l'éviter pendant 24 heures avant et après l'administration de Gleolan.

8.4 Interactions médicament-aliment

L'interaction médicament-aliment n'est pas considérée pertinente dans le contexte clinique puisque pour la visualisation du tissu du gliome, le chlorhydrate d'acide aminolévulinique est administré 2 - 4 heures avant l'induction de l'anesthésie sur un estomac vide.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

L'acide aminolévulinique est produit de façon endogène. Il s'agit d'un métabolite formé dans les mitochondries à partir de la succinyl-CoA et de la glycine. L'administration exogène de l'acide aminolévulinique entraîne une accumulation du métabolite PpIX de l'acide aminolévulinique dans les cellules tumorales. La raison pour laquelle le PpIX s'accumule dans le tissu néoplasique du cerveau est incertain. Le PpIX est un composé fluorescent lorsqu'il est excité par une source lumineuse ayant la bonne longueur d'ondes.

9.2 Pharmacodynamique

L'administration systémique de chlorhydrate d'acide aminolévulinique produit une surcharge de métabolisation cellulaire des porphyrines et une accumulation de PpIX dans divers tissus épithéliaux et cancéreux. On a aussi démontré que le tissu du gliome malin synthétise et accumule des porphyrines en réponse à l'administration de chlorhydrate d'acide aminolévulinique. Le tissu environnant la tumeur et le tissu cérébral sain peuvent également être affectés. Dans une étude établissant la posologie menée auprès de 21 patients, il a été démontré que la dose de 20 mg / kg de poids corporel a fourni une fluorescence induite par le chlorhydrate d'acide aminolévulinique plus forte dans le tissu du gliome, tant par l'évaluation

visuelle que spectrophotométrique comparativement aux doses plus faibles testées. La relation entre les concentrations plasmatiques systémiques d'acide aminolévulinique au moment de la visualisation et l'intensité de la fluorescence dans le tissu cérébral est inconnue. L'effet du moment auquel Gleolan est administré sur l'intensité de la fluorescence dans le tissu cérébral n'est pas bien défini 10 heures après l'administration, mais à la dose orale recommandée de 20 mg/kg poids corporel, les rapports de fluorescence entre la tumeur et le tissu cérébral normal sont généralement élevés et offrent un contraste lucide pour la perception visuelle du tissu tumoral sous une lumière bleue-violette pendant au moins 9 heures.

Électrophysiologie cardiaque

L'administration de la dose recommandée approuvée de Gleolan n'a pas prolongé l'intervalle QT de façon jugée pertinente sur le plan clinique.

9.3 Pharmacocinétique

Tel que déterminé dans une étude d'établissement de la posologie menée auprès de 21 patients, il existe une proportionnalité de la dose entre l'ASC_{0-inf.} des valeurs de l'acide aminolévulinique et différentes doses orales de ce produit médicamenteux. Dans le tableau 3, on résume les paramètres pharmacocinétiques après administration orale de la dose recommandée chez les volontaires sains.

Tableau 3- Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour l'acide aminolévulinique et le PpIX chez des volontaires sains après une dose unique par voie orale de 20 mg/kg de poids corporel (moyenne géométrique)

	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞}
Acide aminolévulinique	20,90 mg/L	0,76 h (médian)	0,92 h	33,13 mg*h/L
PpIX	279 µg/L	4 h (médian)	3,57 h	1 875,66 µg*h/L

Absorption : Chez 12 sujets sains, la biodisponibilité absolue de l'acide aminolévulinique après l'administration de la dose recommandée de solution Gleolan était de 100,0 % + 1,1, avec une marge de 78,5 % à 131,2 %. Les concentrations plasmatiques maximales de l'acide aminolévulinique ont été atteintes dans un temps médian de 0,8 heures (marge de 0,5 – 1,0 heure).

Distribution : Dans des expériences *in vitro* portant sur des concentrations d'acide aminolévulinique atteignant environ 25 % de la concentration maximale qui survient dans le plasma à la suite de l'administration de la dose recommandée de solution Gleolan, la fixation moyenne aux protéines de l'acide aminolévulinique était de 12 %.

Métabolisme : L'acide aminolévulinique exogène est métabolisé en PpIX, mais la fraction d'acide aminolévulinique administré qui est métabolisée en PpIX est inconnue. L'ASC plasmatique moyenne du PpIX est inférieure à 6 % de celle de l'acide aminolévulinique.

Élimination : Chez 12 sujets sains, l'excrétion du composé mère de l'acide aminolévulinique dans l'urine dans les 12 heures suivant l'administration de la dose recommandée de solution Gleolan était de 34 + 8 % (moyenne + écart type) avec une marge de 27 % à 57 %.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'acide aminolévulinique suivant l'administration de Gleolan est inconnu.

Insuffisance rénale : L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'acide aminolévulinique suivant l'administration de Gleolan est inconnu.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C).

La solution reconstituée (dans un flacon refermé) est stable pendant 24 heures à la température ambiante (15 °C – 30 °C).

La fiole de Gleolan à 1,5 g est destinée à un seul usage; tout contenu restant après une première utilisation doit être jeté.

Toute solution Gleolan inutilisée ou matériel résiduel doit être jeté conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

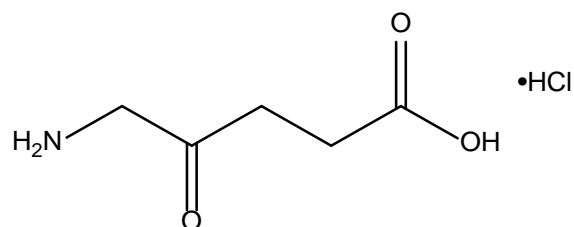
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'acide aminolévulinique

Nom chimique : chlorhydrate d'acide 5-amino-4-oxo-pentanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_5H_{10}ClNO_3$ 167,59 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'acide aminolévulinique est une poudre cristalline avec un intervalle de fusion situé entre 150 °C et 165 °C. Il est légèrement soluble dans l'éthanol et le méthanol et librement soluble dans l'eau. Il possède un maximum d'absorption dans l'ultraviolet de 266,5 nm dans l'eau. Dans une solution à 1 %, le chlorhydrate d'acide aminolévulinique a un pH de 2,0 à 3,5.

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et données démographiques sur les patients des essais cliniques

L'efficacité de 20 mg / kg de chlorhydrate d'acide aminolévulinique en tant que traitement adjuvant pour la visualisation peropératoire de tissu malin été évalué dans le cadre de 3 études cliniques impliquant (MC-ALS.28/GLI, MC-ALS.30/GLI, et MC-ALS.3/GLI) des patients âgés de 18 à 75 ans, qui présentaient une IRM préopératoire compatible avec un gliome de haut grade (Grade III ou IV selon l'OSM) et qui subissaient une résection chirurgicale. L'évaluation d'efficacité primaire utilisait la valeur prédictive positive (VPP) basée sur la biopsie, qui a été recueillie et analysée (initialement en tant que paramètre d'évaluation secondaire pré-spécifié) dans les études MC-ALS.28/GLI et MC-ALS.30/GLI, et a été dérivé a posteriori dans l'étude MC-ALS.3/GLI. La valeur prédictive négative (VPN) était dérivé a posteriori pour les trois études.

Tableau 4 – Résumé de la conception de l'essai et données démographiques sur les patients dans les essais cliniques portant sur la chirurgie d'un gliome malin

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients inscrits (Inscrits/ensemble d'analyse intégrale) (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe Hommes /Femmes
MC-ALS.28/GLI	Étude de phase 2, multicentrique, à groupe unique, non randomisée et non contrôlée, à l'insu de l'évaluateur	Les patients ont reçu une dose unique par voie orale de chlorhydrate d'acide aminolévulinique à 20 mg/kg de poids corporel 3 heures (marge de 2,5-3,5 heures) avant l'anesthésie	36/33 Gliome malin	56,8 ans (21-72)	19 H/17 F
MC-ALS.30/GLI	Étude de phase 2, multicentrique, à un seul groupe, non randomisée et non contrôlée.	Les patients ont reçu une dose unique par voie orale de chlorhydrate d'acide aminolévulinique à 20 mg/kg de poids corporel 3 heures (marge de 2,5-3,5 heures) avant l'anesthésie	40/36 Gliome malin progressif ou récurrent	52,2 (22-74)	28 H/ 12 F
MC-ALS.3/GLI	Étude de phase 3, multicentrique contrôlée à deux groupes parallèles et séquentiels et répartition aléatoire, à l'insu de l'évaluateur Objectif : L'efficacité et l'innocuité de la résection de gliomes malins assistée de fluorescence avec le 5-ALA (groupe LF) ont été comparées à la résection conventionnelle (groupe LB)	Les patients dans le groupe FL ont reçu une dose unique par voie orale de chlorhydrate d'acide aminolévulinique à 20 mg/kg de poids corporel 3 heures (marge de 2-4 heures) avant l'anesthésie	207/176 dans le groupe FL et 208/173 dans le groupe placebo Gliome malin	58,2 (19-73)	230 H/ 144 F

LF = lumière fluorescente, LB = lumière blanche

L'étude MC-ALS.28/GLI était une étude ouverte menée auprès de 33 patients dans l'ensemble d'analyse intégral, atteints d'un gliome de haut grade nouvellement diagnostiqué; et l'étude

MC-ALS.30/GLI était une étude ouverte menée auprès de 36 patients dans l'ensemble d'analyse intégral, atteints d'un gliome de haut grade récurrent. Dans les deux études, une fois que la résection initiale a été effectuée sous lumière blanche et jugée par le chirurgien comme étant une résection complète, la source de lumière a été changée pour une lumière bleue-violette pour évaluer le tissu malin résiduel. On a prélevé des biopsies sous lumière fluorescente à partir de régions fluorescentes ou non fluorescentes. La présence de fluorescence (forte/faible) versus le non fluorescence (aucune) a été comparée au statut tumoral (positif = définis comme étant des cellules tumorales > 0 %) au moyen d'une histopathologie comme norme de référence (évaluée par revue histopathologique indépendante centrale en insu).

L'étude MC-ALS.3/GLI était une étude multicentrique, randomisée, dans laquelle 415 patients avec un diagnostic préopératoire de gliome de haut grade par IRM se sont inscrits. Les patients ont été randomisés dans une proportion de un-pour-un dans le groupe AAL avec lumière fluorescente (LF) ou dans le groupe témoin à lumière blanche (LB). Des biopsies ont été prélevées du centre de la tumeur, des marges de la tumeur et des régions à proximité des marges de la tumeur. Les paramètres d'évaluation primaires de cette étude étaient le pourcentage de patients avec un gliome malin confirmé par histopathologie (grade III ou IV selon l'OMS) sans tumeur résiduelle définitive renforçant le contraste lors de l'IRM de contrôle tôt après l'intervention (dans les 72 heures suivant la chirurgie) et la survie sans progression pendant 6 mois.

12.2 Résultats de l'étude

Le tableau 5 présente les vrais positifs et les faux positifs parmi les biopsies fluorescentes et les vrais négatifs et les faux négatifs parmi les biopsies non fluorescentes pour les trois études cliniques.

Tableau 5 – Résultats des études pivots sur la chirurgie de gliomes malins

	<i>Étude MC-ALS.28/GLI</i>	<i>Étude MC-ALS.30/GLI</i>	<i>Étude MC-ALS.3/GLI</i>
Nombre de biopsies fluorescentes	185	354	319
<i>Vrais positifs / toutes les biopsies fluorescentes (Valeur prédictive positive)</i>	178/185 (96,2 %) (IC à 95 % : 92,4 % - 98,5 %)	342/354 (96,6 %) (IC à 95 % : 94,2 % - 98,2 %)	312/319 (97,8 %) (IC à 95 % : 95,5 % - 99,1 %)
<i>Faux positifs / toutes les biopsies fluorescentes</i>	7/185 (3,8 %)	12/354 (3,4 %)	7/319 (2,2 %)
Nombre de biopsies non fluorescentes	112	16	160
<i>Vrais négatifs / toutes les biopsies non fluorescentes (Valeur prédictive négative)</i>	27/112 (24,1%) (IC à 95 % : 16,5-33,1)	3/16 (18,8%) (IC à 95 % : 4,0-45,6)	30/160 (18,8%) (IC à 95 % : 13,0-25,7)
<i>Faux négatifs / toutes les biopsies non fluorescentes</i>	85/112 (75,9 %)	13/16 (81,2 %)	130/160 (81,2 %)

Dans l'étude MC-ALS.3/GLI, chez 349 patients, un gliome à haut grade a été confirmé par une revue histopathologique indépendante centrale en insu (quarante-et-un patients ont été exclus de l'analyse d'efficacité car ils ne répondaient pas aux critères histologiques (n=21 dans le groupe AAL LF et n=20 dans le groupe LB). Ces patients comprenaient ceux qui avaient reçu

un diagnostic de maladie métastatique, d'abcès, de gliome à faible grade ou d'autres pathologies. Parmi les patients exclus, il y en avait 4 qui étaient atteints d'un gliome à faible grade (Grade I ou II selon l'OMS). Chez ces patients, 1 seule région de fluorescence a pu être identifiée; 9 des 10 biopsies n'étaient pas fluorescentes mais présentaient une tumeur.

L'étendue de la résection parmi les patients avec un gliome de haut grade dans le groupe AAL LF a été comparée à celle parmi les patients dans le groupe témoin LB, avec « l'intégralité » de la résection étant déterminée par des neuroradiologistes centralisés et en insu qui ont passé en revue l'IRM effectué tôt après la chirurgie. Le pourcentage de patients qui avait subi une résection « intégrale » était de 64 % dans le groupe AAL LF et de 38 dans le groupe témoin, avec une différence de 26 % [IC à 95 % : (16 %, 36 %)].

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

L'administration unique de fortes doses de chlorhydrate d'acide aminolévulinique à des souris ou des rats donne lieu à des observations non spécifiques d'intolérance sans anomalies macroscopiques ou signes de toxicité retardée. Des études de toxicité à dose répétée sur des rats et des chiens ont démontré des réactions indésirables doses-dépendantes provoquant des changements histologiques des voies biliaires (non réversibles lors d'une période de récupération de 14 jours), des augmentations passagères des taux de transaminases, du LDH, de la bilirubine totale, du cholestérol total, de la créatinine et de l'urée et des vomissements (seulement chez le chien). Les signes de toxicité systémique (paramètres cardiovasculaires et respiratoires) sont survenus aux doses plus élevées chez le chien anesthésié : à 45 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse, une légère diminution de la tension artérielle périphérique et de la tension systolique ventriculaire gauche a été enregistrée. Cinq minutes après l'administration, on était revenu aux valeurs de référence. On considère que les effets cardiovasculaires étaient reliés à l'administration par voie intraveineuse.

Potentiel carcinogène

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec Gleolan.

Génotoxicité

Le chlorhydrate d'acide aminolévulinique ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames, l'épreuve de mutagenèse sur des cellules de mammifères HPRT-V79, le test d'aberration chromosomique mené sur des lymphocytes humains périphériques et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris lorsque les études ont été menées dans le noir ou sous un éclairage tamisé.

Toxicologie reproductive et développementale

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec Gleolan. Le chlorhydrate d'acide aminolévulinique a été administré aux lapins gravides à des doses orales de 15, 50 et 150 mg/kg/jour [environ 0,1, 0,6, et 3 fois la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH), respectivement d'après les ASC comparatives] des jours de gestation 6 à 18. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité maternelle était de 50 mg/kg/jour et la DSENO pour la toxicité en lien avec le développement embryofœtal était de 150 mg/kg/jour.

Toxicologie spéciale

La phototoxicité observée après le traitement par le chlorhydrate d'acide aminolévulinique *in vitro* et *in vivo* est étroitement lié à l'induction dépendant de la dose et du temps écoulé de la synthèse du PpIX dans les cellules ou les tissus exposés à la lumière. On a observé la destruction de cellules sébacées, de nécrose épidermique focale avec inflammation passagère aiguë et changements réactifs diffus dans les kératinocytes, ainsi qu'un œdème et une inflammation secondaires du derme. La peau exposée à la lumière a complètement récupéré, sauf pour une réduction persistante des follicules pileuses. Le composé induit potentiellement une photogénotoxicité après une exposition subséquente à la lumière, ce qui est également relié à l'induction de la synthèse des porphyrines. Ainsi, des mesures de protection générale des yeux et de la peau contre la lumière sont recommandées pendant au moins 48 heures après l'administration de ce produit médicamenteux.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

PrGLEOLAN

Poudre de chlorhydrate d'acide aminolévulinique pour solution buvable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Gleolan** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Gleolan**.

Pourquoi Gleolan est-il utilisé?

- Gleolan est utilisé pour aider à visualiser certaines tumeurs cérébrales (appelées gliomes malins) pendant la chirurgie tumorale.

Comment Gleolan agit-il?

Gleolan contient une substance appelée acide aminolévulinique. Cette substance s'accumule préférentiellement dans les cellules tumorales, où il est transformé en une autre substance semblable. Si la tumeur est alors exposée à la lumière bleue, cette nouvelle substance émet une lumière rouge-violet, ce qui aide à mieux différencier le tissu sain du tissu tumoral, assistant ainsi le chirurgien qui pourra réséquer la tumeur tout en épargnant le tissu sain.

Quels sont les ingrédients dans Gleolan?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate d'acide aminolévulinique

Gleolan est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour solution buvable, 1,5 g / fiole

Ne prenez pas Gleolan si :

- vous êtes allergique à l'acide aminolévulinique ou à tout autre ingrédient dans ce médicament ou son contenant.
- vous êtes allergique aux porphyrines (une partie de ce qui forme les pigments des globules rouges).
- vous souffrez d'un type de porphyrie chronique ou aiguë, soupçonnée ou avérée (c.-à-d., troubles héréditaires ou acquis impliqués dans la formation du pigment sanguin rouge).

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Gleolan.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte, pensez que vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse
- vous allaitez. On ne sait pas si Gleolan passe dans le lait maternel. Votre médecin pourrait vous dire de pomper et jeter votre lait pendant une période de 24 heures après qu'on vous ait donné Gleolan.
- vous avez ou avez eu des problèmes avec vos reins
- vous avez ou avez eu des problèmes avec votre foie
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie cardiaque.

Autres mises en garde à connaître :

Gleolan peut rendre votre peau plus sensible à la lumière. Réduisez votre exposition au soleil ou aux sources de lumière puissantes pendant 48 heures après avoir reçu Gleolan.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Gleolan :

- médicaments phototoxiques (médicaments qui rendent votre peau plus sensible au soleil) comme :
 - certains antibiotiques (tétracyclines, sulfamides, fluoroquinolones)
 - les antifongiques (comme la griséofulvine)
 - les diurétiques thiazidiques
 - les médicaments contre le diabète (comme les sulfonyles)
 - les médicaments antipsychotiques (comme les phénothiazines)
 - les médicaments topiques contenant du chlorhydrate d'acide aminolévulinique
- millepertuis

Ne prenez pas ces médicaments pendant 24 heures avant ou après la prise de Gleolan.

Comment prendre Gleolan :

Gleolan sera préparé et vous sera administré par un professionnel de la santé formé pour le faire. Gleolan est présenté sous forme de poudre qui devra être mélangée avec de l'eau potable avant l'utilisation. Gleolan vous sera administré 2-4 heures avant l'anesthésie (lorsqu'on vous endort avant la chirurgie).

Si votre chirurgie a été reportée dans moins de 12 heures, votre professionnel de la santé n'aura pas à vous donner une nouvelle dose de Gleolan. Par contre, si votre chirurgie est retardée de plus de 12 heures, elle devrait être reportée au lendemain ou plus tard. Votre professionnel de la santé vous donnera une autre dose de Gleolan 2-4 heures avant l'anesthésie.

Dose habituelle :

La dose habituelle est de 20 mg de 5-ALA HCl par kilogramme de poids corporel. Le pharmacien ou le personnel infirmier calculera la dose exacte qu'il vous faut et la quantité de solution (en ml) que vous devez boire.

Surdosage :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient. Si vous avez pris plus de Gleolan que vous devriez, votre professionnel de la santé décidera si des mesures sont nécessaires pour éviter tout problème. Ceci comprend une protection suffisante contre la lumière forte (comme, par exemple, les rayons du soleil).

Si vous croyez avoir reçu trop de Gleolan, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Votre professionnel de la santé vous donnera Gleolan une seule fois, le jour de votre chirurgie,

2-4 heures avant l'anesthésie (quand vous serez endormi). Si vous n'avez pas pris Gleolan au cours de cette période, parlez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé. Votre chirurgie devra possiblement être reportée à plus tard.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Gleolan?

En prenant Gleolan, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Certains des effets secondaires sont liés à la chirurgie, tandis que d'autres sont liés à Gleolan.

- Mal de tête
- Diminution du sens du toucher
- Fièvre
- Frissons
- Nausée
- Vomissements
- Diarrhée
- Éruption cutanée rouge qui peut démanger et brûler après avoir été exposée au soleil
- Urticaire, rougeur de la peau

Après qu'on vous ait donné Gleolan, vous pouvez également avoir des effets secondaires comme des résultats d'analyses sanguines anormales en lien avec votre foie.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
COURANT			
Troubles du système nerveux : y compris : <ul style="list-style-type: none"> • aphasie (perte totale ou partielle de la capacité à utiliser ou comprendre le langage). • hémiparésie (paralysie partielle d'un côté du corps) • hémianopie (cécité dans la moitié du champ de vision dans un œil ou les deux yeux) • crises convulsives • hémiplégie (paralysie complète d'un côté du corps) • monoparésie (paralysie partielle d'une (ou d'une partie) jambe ou d'un bras) 			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissement ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, enflure dans vos chevilles et vos jambes, lèvres et peau de couleur bleuté, pouls rapide ou palpitations cardiaques. Ce symptôme n'a été vu que dans la semaine suivant la chirurgie et n'avait aucun lien avec la prise de Gleolan.		√	
PEU COURANT			
Œdème cérébral (enflure du cerveau) : mal de tête, nausée, étourdissement, manque de coordination			√
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissement, évanouissement, sensation ébrieuse, vision brouillée, nausée, vomissement, fatigue (peut survenir lorsque vous vous levez debout à partir d'une position allongée ou assise). Ce symptôme est lié à la prise de Gleolan.		√	
Thrombose veineuse (caillot de sang dans un vaisseau sanguin): enflure et douleur dans une partie du corps			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Choc anaphylactique (réaction allergique) : difficulté à avaler ou à respirer; respiration sifflante; chute de la tension artérielle; avoir la nausée et vomir; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
Œdème de Quincke (enflure du tissu sous la peau) : difficulté à respirer, enflure du visage, des			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
mains et des pieds, des organes génitaux, la langue ou la gorge; enflure des voies digestives causant diarrhée, nausée ou vomissements			
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) : nausée, vomissement, fatigue, douleur abdominale, douleur musculaire inhabituelle, étourdissement, battements de cœur irréguliers, essoufflement		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Votre professionnel de la santé entreposera ce médicament pour vous.

Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C).

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

Pour en savoir davantage au sujet de Gleolan, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/>)

fr/sante-canada.html), le site Web du fabricant www.medexus.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-633-3987.

Le présent dépliant a été rédigé by Medexus Inc.

Dernière révision : le 8 septembre 2020