

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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. INFORMATIONS 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.

Le nombre total de flacons nécessaire pour obtenir la dose prévue pour un patient peut être déterminé en utilisant la relation ci-dessous (en arrondissant au nombre entier de flacon) :

$$\text{Nombre de flacons} = \frac{\text{Poids du patient (kg)}}{75 \text{ kg/flacon}}$$

Le volume d'administration nécessaire pour obtenir la dose prévue pour un patient peut être calculé en utilisant l'équation ci-dessous :

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

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.

Sujets âgés

Pas d'exigence particulière concernant l'utilisation du médicament chez les sujets âgés 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.

Si l'intervention chirurgicale est retardée de plus de 12 heures, elle doit être reprogrammée au lendemain ou ultérieurement. Une nouvelle dose de ce médicament peut être prise 2 à 4 heures avant l'anesthésie.

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 à la substance active 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, qu'elles soient pré- ou per-opératoires, devront être appliquées afin de localiser la fonction au voisinage de la tumeur et garantir ainsi une distance de sécurité.

Des résultats faux négatifs et faux positifs peuvent être obtenus avec l'utilisation de 5-ALA pour la visualisation peropératoire d'un gliome malin. Des tissus non fluorescents dans le champ chirurgical ne permettent pas d'exclure la présence d'une tumeur chez les patients atteints d'un gliome. Par ailleurs, il est possible d'observer une fluorescence dans des zones de tissu cérébral anormal (tels que des astrocytes réactifs, des cellules atypiques), de tissu nécrotique, d'inflammation, d'infection (tels que des abcès et des infections fongiques ou bactériennes), de lymphome du SNC ou de métastases d'autres types de cancer.

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 aura une influence 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 thrombocytopenie, 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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables propres à la substance active :

Affections cardiaques	Peu fréquent : hypotension
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : 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	Très fréquent : anémie, thrombocytopénie, leucocytose
Affections du système nerveux	Fréquent : troubles neurologiques (p. ex. hémiparésie, aphasie, convulsions, hémianopsie) Peu fréquent : œdème cérébral Très rare : hypoesthésie
Affections cardiaques	Peu fréquent : hypotension
Affections vasculaires	Fréquent : thrombo-embolie
Affections gastro-intestinales	Fréquent : vomissements, nausées Très rare : diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très fréquent : 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 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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9 Surdosage

Au cours d'une étude clinique, un patient de 63 ans atteint d'une maladie cardiovasculaire avérée a reçu accidentellement 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. PROPRIÉTÉS 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 à 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, 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 que dans le tissu cérébral normal.

En revanche, dans les tumeurs de faible grade (grade I et II de l'OMS, par exemple oligodendrogliome), aucune fluorescence n'a pu être observée après administration de la substance active. Les résultats étaient inconstants ou la fluorescence inexistante pour les médulloblastomes ou les métastases cérébrales.

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 active), 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 cliniques

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 % [91,1 % ; 100,0 %] qu'en cas de faible fluorescence (83,3 % , intervalle de confiance à 90 % [68,1 % ; 93,2 %]).

La fluorescence résultante a été utilisée en tant que marqueur peropératoire 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 à 3 heures. Environ 30 % de la dose de 20 mg/kg de masse corporelle administrée par voie orale est excrété sous forme inchangée dans les urines sur une période de 12 heures.

Linéarité/non-linéarité

Il existe une relation dose-dépendante (proportionnalité) entre l' ASC_{0-inf} 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 conventionnelles de pharmacologie de sécurité 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 chez la souris ou le rat entraîne des résultats non spécifiques d'intolérance, sans anomalies macroscopiques, ni signes de toxicité retardée. Les études de toxicologie en administration répétée menées chez 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 cancérogenèse *in vivo* n'a été menée avec 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

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

4 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 I, 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. Un flacon de Gliolan 30 mg/mL poudre pour solution buvable reconstitué dans 50 mL d'eau potable correspond à une dose totale de 1 500 mg de chlorhydrate d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA HCl). 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/413/001-003

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

Date de première autorisation : 07 septembre 2007

Date du dernier renouvellement : 30 août 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

28/04/2023

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