

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

IMPLANT^{Pr}GLIADEL[®]

(implant de carmustine dans du poliféprosan 20)

7,7 mg de carmustine/implant

Antinéoplasique

Eisai Limited
2630 Skymark Avenue
Mississauga (Ontario)
L4W 5A4

Date de révision :
17 août 2012

N° de contrôle de la présentation : 149816

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

IMPLANT GLIADEL[®]

(implant de carmustine dans du poliféprosan 20)
7,7 mg de carmustine/implant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intralésionnelle	Implant 7,7 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'implant GLIADEL (carmustine dans du poliféprosan) est indiqué :

- comme traitement d'appoint à la chirurgie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme récurrent pour lequel une résection chirurgicale est indiquée. La présence de la tumeur doit être confirmée par un pathologiste avant la mise en place de l'implant.
- comme option thérapeutique chez des patients choisis ayant reçu un diagnostic récent de gliome malin de haut grade pour lequel une résection chirurgicale est indiquée, à titre de traitement d'appoint à la chirurgie et à la radiothérapie. Au cours de la chirurgie, le diagnostic de gliome malin doit être confirmé sur le plan histologique avant la mise en place de l'implant.

Les médecins doivent tenir compte du traitement standard actuel des patients ayant reçu un diagnostic récent de gliome malin de haut grade lorsqu'ils envisagent l'utilisation des implants GLIADEL chez cette population. Il n'existe aucune étude contrôlée prospective qui appuie l'utilisation séquentielle des implants GLIADEL et du témozolomide en association.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GLIADEL chez la population pédiatrique n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

L'implant GLIADEL contient de la carmustine. Il ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité à la carmustine ou à tout ingrédient de GLIADEL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les implants GLIADEL ne doivent être utilisés que par un chirurgien qualifié.

La mise en place inappropriée des implants GLIADEL peut entraver la circulation du liquide céphalorachidien et entraîner la survenue éventuelle d'une hydrocéphalie occlusive (voir la section Généralités ci-dessous).

L'innocuité et l'efficacité de l'administration du témozolomide chez les patients traités par l'implant GLIADEL sont inconnues; ce traitement d'association pourrait entraîner une toxicité accrue (voir la section Interactions médicamenteuses ci-dessous).

Les risques importants sur le plan clinique ou mettant la vie du patient en danger, associés à l'implantation de GLIADEL, sont les suivants (voir les sections Généralités et Effets indésirables) :

- Hydrocéphalie occlusive
- Convulsions
- Infections intracrâniennes, incluant la méningite
- Anomalies de la cicatrisation des plaies : fuites du liquide céphalorachidien, épanchement sous-dural ou sous-galéal ou suintement de la plaie, retard de cicatrisation, dégradation ou déhiscence de la plaie
- Œdème cérébral

Généralités

Les implants GLIADEL ne doivent pas être utilisés si les tumeurs sont multifocales et s'étendent jusque dans le corps calleux, dans les cas où il est nécessaire de pratiquer une large ouverture du ventricule ou si la résection semble être subtotale.

Les patients qui ont subi une craniotomie en raison d'un gliome malin et chez qui des implants GLIADEL ont été mis en place doivent faire l'objet d'une étroite surveillance étant donné les complications connues de la craniotomie, notamment les convulsions, les infections intracrâniennes, la cicatrisation anormale de la plaie, l'œdème cérébral ou l'hypertension intracrânienne. Des cas d'effet de masse intracérébrale réfractaires aux corticostéroïdes ont été décrits chez des patients traités par GLIADEL, dont un cas ayant entraîné une hernie cérébrale (ou engagement cérébral). Une fuite de liquide céphalorachidien (LCR) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par GLIADEL (voir Effets indésirables). Une attention

particulière doit être portée à une fermeture durale étanche et aux soins des plaies. Le développement d'un œdème cérébral s'accompagnant d'un effet de masse (dû à une tumeur récurrente, à une infection intracrânienne ou à une nécrose) peut nécessiter une nouvelle intervention, et, dans certains cas, le retrait des implants GLIADEL ou de ses résidus (voir Effets indésirables).

Il faut empêcher la communication entre la cavité de résection chirurgicale et le système ventriculaire afin d'éviter la migration des implants dans le système ventriculaire et la survenue d'une hydrocéphalie occlusive. En présence d'une voie de communication dont la taille dépasse le diamètre de l'implant, celle-ci doit être refermée avant de procéder à la mise en place des implants.

Des examens de tomodensitométrie et d'imagerie par résonance magnétique peuvent montrer une augmentation des tissus cérébraux entourant la cavité de résection après la mise en place des implants GLIADEL. Cette augmentation peut correspondre à un œdème et à une inflammation dus aux implants GLIADEL plutôt qu'à une évolution tumorale.

Cancérogène, mutagène, altération de la fertilité

Aucune étude sur la cancérogénicité, la mutagénicité ou l'altération de la fertilité n'a été effectuée sur les implants GLIADEL. Toutefois, des études sur la cancérogénicité, la mutagénicité ou l'altération de la fertilité ont été réalisées sur la carmustine, l'ingrédient actif de l'implant GLIADEL. La carmustine a exercé un effet cancérogène chez la souris et le rat, ainsi qu'un effet mutagène *in vitro* et un effet clastogène tant *in vitro* qu'*in vivo*; elle a aussi entraîné une dégénérescence testiculaire chez des rats mâles (voir Toxicologie).

La carmustine a été administrée par voie intrapéritonéale (i.p.), trois fois par semaine pendant six mois suivis d'une période d'observation de 12 mois, à des souris Swiss à des doses de 2,5 et de 5,0 mg/kg (soit environ 1/5 et 1/3 de la dose recommandée chez l'humain [huit implants de 7,7 mg de carmustine/implant] en mg/m²) de même qu'à des rats SD à une dose de 1,5 mg/kg (environ 1/4 de la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). On a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs, principalement des néoplasmes sous-cutanés et pulmonaires, chez tous les animaux traités.

Mutagenèse : La carmustine a exercé un effet mutagène *in vitro* (test d'Ames, test HGPRT sur des lymphoblastes humains) de même qu'un effet clastogène *in vitro* (test du micronoyau sur des cellules V79 de hamsters) et *in vivo* (test SCE [échange de chromatides sœurs] sur des tumeurs cérébrales de rongeurs, test du micronoyau sur des cellules de la moelle osseuse de souris).

Altération de la fertilité : La carmustine a entraîné une dégénérescence testiculaire chez des rats mâles à une dose de 8 mg/kg/semaine, administrée par voie i.p. pendant huit semaines (environ 1,3 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²).

Interactions médicamenteuses

Les interactions entre les implants GLIADEL et d'autres médicaments ou la chimiothérapie n'ont pas fait l'objet d'évaluations formelles. Au cours de l'essai clinique mené chez des patients atteints de gliomes malins récurrents, un petit nombre d'entre eux a reçu une chimiothérapie générale dans les 30 jours ayant suivi l'implantation de GLIADEL. La chimiothérapie a été interrompue au moins quatre semaines (six semaines dans le cas d'une chimiothérapie à base de nitrosourées) avant la chirurgie et deux semaines après chez les patients devant subir une seconde intervention en raison d'un gliome malin.

L'expérience clinique portant sur les implants GLIADEL et l'utilisation concomitante ou séquentielle du témozolomide est limitée; de plus, aucune étude contrôlée prospective évaluant l'innocuité et l'efficacité d'un tel traitement d'association n'a été menée. On ignore si l'administration du témozolomide est sans danger chez les patients ayant reçu les implants GLIADEL. Les cliniciens doivent savoir que la carmustine, l'ingrédient actif de GLIADEL, peut interagir avec d'autres agents, y compris le témozolomide, et entraîner une toxicité accrue.

Populations particulières

Femmes enceintes :

La carmustine, l'ingrédient actif de GLIADEL, exerce des effets embryotoxiques et tératogènes chez les animaux (voir Toxicologie). Il n'existe pas d'étude évaluant les effets toxiques de GLIADEL sur la reproduction ni d'étude portant sur l'utilisation de GLIADEL ou de la carmustine chez les femmes enceintes. GLIADEL peut entraîner des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Les implants GLIADEL ne doivent donc pas être utilisés pendant la grossesse. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception pour éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent un traitement par les implants GLIADEL. En cas de grossesse pendant le traitement par GLIADEL, il convient d'informer la patiente des risques pour le fœtus et d'obtenir une consultation génétique.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si la carmustine, le carboxyphénoxypropane ou l'acide sébacique sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que la carmustine est associée à un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il est recommandé aux patientes recevant les implants GLIADEL d'interrompre l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GLIADEL chez la population pédiatrique n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Première intervention chirurgicale

Les données suivantes indiquent les effets indésirables le plus souvent observés au cours de l'étude chez 5 % ou plus des patients ayant reçu un diagnostic récent de gliome malin.

Tableau 1 : Effets indésirables souvent observés chez $\geq 5\%$ des patients recevant l'implant GLIADEL lors d'une première intervention chirurgicale

Système ou appareil Effet indésirable	Implant GLIADEL [N = 120] n (%)	Placebo [N = 120] n (%)
Organisme entier		
Réaction d'aggravation*	98 (82)	95 (79)
Céphalée	33 (28)	44 (37)
Asthénie	26 (22)	18 (15)
Infection	22 (18)	24 (20)
Fièvre	21 (18)	21 (18)
Douleur	16 (13)	18 (15)
Douleurs abdominales	10 (8)	2 (2)
Dorsalgies	8 (7)	4 (3)
Œdème du visage	7 (6)	6 (5)
Abcès	6 (5)	3 (3)
Lésions accidentelles	6 (5)	8 (7)
Douleurs thoraciques	6 (5)	0
Réaction allergique	2 (2)	6 (5)
Appareil cardiovasculaire		
Thrombophlébite profonde	12 (10)	11 (9)
Embole pulmonaire	10 (8)	10 (8)
Hémorragie	8 (7)	7 (6)
Appareil digestif		
Nausées	26 (22)	20 (17)
Vomissements	25 (21)	19 (16)
Constipation	23 (19)	14 (12)
Diarrhée	6 (5)	5 (4)
Résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique	1 (1)	6 (5)
Système endocrinien		
Diabète sucré	6 (5)	5 (4)
Syndrome de Cushing	4 (3)	6 (5)
Métabolisme et nutrition		
Cicatrisation anormale	19 (16)	14 (12)
Œdème périphérique	11 (9)	11 (9)
Appareil musculosquelettique		
Myasthénie	5 (4)	6 (5)
Système nerveux		
Hémiplégie	49 (41)	53 (44)
Convulsions	40 (33)	45 (38)
Confusion	28 (23)	25 (21)
Œdème cérébral	27 (23)	23 (19)
Aphasie	21 (18)	22 (18)
Dépression	19 (16)	12 (10)
Système nerveux (suite)		
Somnolence	13 (11)	18 (15)
Troubles d'élocution	13 (11)	10 (8)

Tableau 1 : Effets indésirables souvent observés chez ≥ 5 % des patients recevant l'implant GLIADEL lors d'une première intervention chirurgicale

Système ou appareil Effet indésirable	Implant GLIADEL	Placebo
	[N = 120] n (%)	[N = 120] n (%)
Amnésie	11 (9)	12 (10)
Hypertension intracrânienne	11 (9)	2 (2)
Troubles de la personnalité	10 (8)	9 (8)
Anxiété	8 (7)	5 (4)
Paralysie faciale	8 (7)	5 (4)
Neuropathie	8 (7)	12 (10)
Ataxie	7 (6)	5 (4)
Hypoesthésie	7 (6)	6 (5)
Paresthésie	7 (6)	10 (8)
Pensées anormales	7 (6)	10 (8)
Démarche anormale	6 (5)	6 (5)
Étourdissements	6 (5)	11 (9)
Convulsions tonico-cloniques	6 (5)	5 (4)
Hallucinations	6 (5)	4 (3)
Insomnie	6 (5)	7 (6)
Tremblements	6 (5)	8 (7)
Fuite de liquide céphalorachidien	6 (5)	1 (0,5)
Coma	5 (4)	6 (5)
Incoordination	3 (3)	8 (7)
Hypokinésie	2 (2)	8 (7)
Appareil respiratoire		
Pneumonie	10 (8)	9 (8)
Dyspnée	4 (3)	8 (7)
Peau et annexes cutanées		
Éruptions cutanées	14 (12)	13 (11)
Alopécie	12 (10)	14 (12)
Organes des sens		
Œdème conjonctival	8 (7)	8 (7)
Vision anormale	7 (6)	7 (6)
Trouble du champ visuel	6 (5)	8 (7)
Trouble oculaire	3 (3)	6 (5)
Diplopie	1 (1)	6 (5)
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	10 (8)	13 (11)
Incontinence urinaire	9 (8)	9 (8)

* Les effets indésirables désignés selon la terminologie COSTART « réaction d'aggravation » étaient habituellement des effets touchant l'évolution de la tumeur/maladie, la récurrence de la tumeur ou une détérioration de l'état général/neurologique du patient (p. ex., détérioration de l'état/la santé/du score de Karnofsky/l'état neurologique/l'état physique).

Une hypertension intracrânienne a été observée chez un plus grand nombre de patients traités par GLIADEL que chez les patients ayant reçu le placebo (9,2 % vs 1,7 %); en général, elle s'est manifestée plus tard et au moment de la récurrence tumorale.

On a signalé un abcès cérébral chez 8 patients (7 %) de chaque groupe. Dans le groupe ayant reçu les implants GLIADEL, on a décelé la présence de *Propionobacterium acne* dans une culture bactérienne chez 5 des 8 patients ayant eu un abcès cérébral ou une infection de la plaie. Chez les 3 autres patients, on ne disposait pas des résultats de la culture bactérienne. Dans le groupe sous placebo, on a décelé la présence de *Propionobacterium acne* chez 1 des 8 patients; aucun résultat de culture n'a été fourni pour les 7 autres patients.

Une hémorragie cérébrale a été signalée chez 8 patients (7 %) du groupe ayant reçu les implants GLIADEL comparativement à 5 (4 %) du groupe sous placebo.

Intervention chirurgicale pour une maladie récurrente

Les effets indésirables postopératoires suivants ont été observés chez 4 % ou plus des patients recevant les implants GLIADEL lors d'une intervention chirurgicale pratiquée en raison d'une récurrence de la maladie. À l'exception des effets sur le système nerveux qui ont pu être provoqués par les implants placebo, seuls les événements les plus fréquents survenus dans le groupe traité par les implants GLIADEL sont énumérés. Ces effets indésirables n'étaient pas présents avant l'intervention ou se sont aggravés après l'intervention, pendant la période de suivi. Le suivi s'est prolongé jusqu'à 71 mois.

Tableau 2 : Effets indésirables souvent observés chez ≥ 4 % des patients ayant reçu les implants GLIADEL lors d'une intervention chirurgicale pour une maladie récurrente

Appareil ou système Effet indésirable	Implant GLIADEL avec carmustine [N = 110] n (%)	Implant placebo sans carmustine [N = 112] n (%)
Organisme entier		
Fièvre	13 (12)	9 (8)
Douleur*	8 (7)	1 (1)
Appareil digestif		
Nausées et vomissements	9 (8)	7 (6)
Métabolisme et nutrition		
Cicatrisation anormale*	15 (14)	6 (5)
Système nerveux		
Convulsions	21 (19)	21 (19)
Hémiplégie	21 (19)	22 (20)
Céphalées	16 (15)	14 (13)
Somnolence	15 (14)	12 (11)
Confusion	11 (10)	9 (8)
Aphasie	10 (9)	12 (11)
Stupeur	7 (6)	7 (6)
Œdème cérébral	4 (4)	1 (1)
Hypertension intracrânienne	4 (4)	7 (6)
Méningite ou abcès	4 (4)	1 (1)
Peau et annexes cutanées		
Éruptions cutanées	6 (5)	4 (4)
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	23 (21)	19 (17)

* $p < 0,05$ pour la comparaison entre le groupe recevant les implants GLIADEL[®] et celui recevant le placebo

Effets indésirables du médicament associés aux complications de la craniotomie

Les quatre catégories suivantes d'effets indésirables ont été considérées comme possiblement liées au traitement par les implants GLIADEL. La fréquence à laquelle ces effets se sont manifestés au cours des essais cliniques est présentée ci-dessous.

Convulsions :

Lors de l'essai portant sur une première intervention chirurgicale, l'incidence des convulsions survenant en cours de traitement a été de 33,3 % chez les patients ayant reçu les implants GLIADEL et de 37,5 % chez les patients ayant reçu le placebo. Des convulsions tonico-cloniques (grand mal) sont survenues chez 5 % des patients traités par GLIADEL et chez 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. L'incidence des convulsions au cours des cinq premiers jours suivant la mise en place des implants était de 2,5 % dans le groupe traité par GLIADEL et de 4,2 % dans le groupe recevant le placebo. Le temps écoulé entre la chirurgie et l'apparition des premières convulsions postopératoires était comparable chez les patients traités par les implants GLIADEL et chez ceux recevant le placebo.

Lors de l'essai portant sur une intervention chirurgicale pour une maladie récurrente, l'incidence des convulsions était de 19 % dans les deux groupes de patients recevant les implants GLIADEL ou le placebo. Dans cet essai, 12 patients sur 22 (54 %) traités par les implants GLIADEL et 2 patients sur 22 (9 %) recevant le placebo ont présenté une première crise convulsive ou une aggravation des convulsions au cours des cinq premiers jours suivant l'opération. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une nouvelle crise convulsive ou l'aggravation des convulsions postopératoires était de 3,5 jours chez les patients traités par GLIADEL et de 51 jours chez les patients recevant le placebo.

Œdème cérébral :

Lors de l'essai portant sur une première intervention chirurgicale, on a observé un œdème cérébral chez 22,5 % des patients traités par les implants GLIADEL et chez 19,2 % de ceux recevant le placebo.

Anomalies de la cicatrisation :

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur les implants GLIADEL, les anomalies de cicatrisation suivantes ont été signalées : fuites de liquide céphalorachidien, épanchement sous-dural ou sous-galéal ou suintement de la plaie, retard de cicatrisation et dégradation ou déhiscence de la plaie. Dans l'étude portant sur une première intervention chirurgicale, des anomalies de cicatrisation se sont produites chez 15,8 % des patients traités par les implants GLIADEL et chez 11,7 % des patients recevant le placebo. Des fuites de liquide céphalorachidien sont survenues chez 5 % des patients traités par GLIADEL et chez 0,8 % des patients recevant le placebo.

Dans l'étude portant sur une intervention chirurgicale pour une maladie récurrente, l'incidence des anomalies de cicatrisation était de 14 % chez les patients traités par les implants GLIADEL et de 5 % chez les patients recevant le placebo.

Infection intracrânienne :

Lors de l'essai portant sur une première intervention chirurgicale, l'incidence des infections intracrâniennes (abcès ou méningite) était de 5 % chez les patients traités par les implants GLIADEL et de 6 % chez les patients recevant le placebo.

Lors de l'intervention chirurgicale pour une maladie récurrente, l'incidence des abcès cérébraux ou de la méningite a été de 4 % chez les patients traités par GLIADEL et de 1 % chez les patients recevant le placebo. Chez les patients traités par GLIADEL, on a observé trois cas de méningite bactérienne, un cas de méningite chimique et un cas de méningite dont l'étiologie n'a pas été précisée. Un abcès cérébral s'est développé 76 jours après la mise en place des implants chez un patient ayant reçu le placebo.

Effets indésirables du médicament signalés moins fréquemment lors des essais cliniques (< 4 %)

Les effets indésirables survenant en cours de traitement présentés ici (non mentionnés dans les tableaux précédents) ont été signalés chez moins de 4 %, mais chez au moins chez 1 %, des patients traités par les implants GLIADEL dans le cadre de toutes les études. Les effets énumérés n'étaient pas présents avant l'intervention chirurgicale ou se sont aggravés après la chirurgie.

Organisme entier : douleur (4 %); œdème périphérique (3 %); douleur cervicale (2 %); douleur dorsale (2 %); réaction allergique (1 %); asthénie (1 %); douleur thoracique (1 %); sepsie (1 %).

Appareil cardiovasculaire : hypertension (3 %); hypotension (2 %); tachycardie (2 %).

Appareil digestif : candidose buccale (3 %); diarrhée (3 %); vomissements (2 %); constipation (1 %); dysphagie (1 %); hémorragie gastro-intestinale (1 %); incontinence fécale (1 %).

Système hématologique et lymphatique : anémie (4 %); thrombocytopénie (1 %); leucocytose (1 %).

Métabolisme et nutrition : hyponatrémie (3 %); hyperglycémie (3 %); hypokaliémie (1 %).

Appareil musculosquelettique : infection (2 %).

Système nerveux : stupeur (4 %); hydrocéphale (4 %); méningite (4 %); dépression (3 %); pensées anormales (3 %); ataxie (2 %); étourdissements (2 %); coma (2 %); insomnie (2 %); monoplégie (2 %); amnésie (1 %); diplopie (1 %); nécrose (1 %); réaction paranoïde (1 %). De plus, l'hémorragie cérébrale et l'infarctus cérébral ont chacun été signalés chez moins de 1 % des patients traités par les implants GLIADEL.

Appareil respiratoire : infection (3 %); pneumonie d'aspiration (1 %).

Peau et annexes cutanées : éruptions cutanées (3 %).

Organes des sens : trouble du champ visuel (3 %); douleur oculaire (1 %).

Appareil génito-urinaire : incontinence urinaire (2 %).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

L'expérience acquise après la mise en marché du médicament inclut des déclarations spontanées relatives à la formation de kystes à la suite de la mise en place des implants GLIADEL. Ces kystes sont apparus à divers moments après l'implantation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions entre les implants GLIADEL et d'autres médicaments ou la chimiothérapie n'ont pas fait l'objet d'évaluations formelles.

Les profils de toxicité à court terme et à long terme des implants GLIADEL lorsqu'ils sont utilisés en association avec la chimiothérapie n'ont pas été évalués de façon exhaustive.

L'expérience clinique portant sur les implants GLIADEL et l'utilisation concomitante ou séquentielle du témozolomide est limitée; de plus, aucune étude contrôlée prospective évaluant l'innocuité et l'efficacité d'un tel traitement d'association n'a été menée. On ignore si l'administration du témozolomide est sans danger chez les patients ayant reçu les implants GLIADEL. Les cliniciens doivent savoir que la carmustine, l'ingrédient actif de GLIADEL, peut interagir avec d'autres agents, y compris le témozolomide, et entraîner une toxicité accrue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Chaque implant GLIADEL contient 7,7 mg de carmustine, ce qui équivaut à une dose de 61,6 mg lorsque huit implants sont mis en place. Il est recommandé de mettre en place huit implants dans la cavité de résection si la taille et la forme de la cavité le permettent. Autrement, il faut mettre en place le nombre maximal possible d'implants. La dose maximale ne doit pas dépasser huit implants par intervention chirurgicale.

Une fois que la tumeur a été réséquée, la pathologie de la tumeur confirmée et l'hémostase déterminée, un nombre maximum de huit implants GLIADEL peuvent être mis en place de façon à combler la majeure partie de la cavité de résection. Un léger chevauchement des implants est acceptable. Les implants divisés en deux peuvent être utilisés, mais les implants fractionnés en plusieurs morceaux doivent être jetés dans un contenant destiné aux déchets contaminés. De la cellulose oxydée régénérée (Surgicel®) peut être appliquée par-dessus les implants pour bien les fixer à la surface de la cavité. Après le positionnement des implants, la cavité de résection doit être irriguée et la dure-mère bien refermée pour assurer l'étanchéité.

SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience clinique portant sur l'utilisation de plus de huit implants GLIADEL lors d'une intervention chirurgicale.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'implant GLIADEL (carmustine dans du poliféprosan) est conçu pour libérer de la carmustine directement dans la cavité chirurgicale créée à la suite de la résection d'une tumeur cérébrale. Dès l'exposition au milieu aqueux de la cavité de résection, les liens anhydrides du copolymère sont hydrolysés et libèrent la carmustine. L'activité tumoricide de l'implant GLIADEL est dépendante de la libération de la carmustine dans la cavité tumorale à des concentrations suffisantes pour engendrer une cytotoxicité efficace. La carmustine libérée par les implants GLIADEL se diffuse dans les tissus cérébraux environnants et exerce un effet antinéoplasique par alkylation de l'ADN et de l'ARN.

On a montré que la carmustine se dégrade à la fois de façon spontanée et par métabolisation. La fraction alkylante ainsi produite, qui est vraisemblablement l'ion chloroéthyl-carbonium, entraîne la formation de réticulations d'ADN.

Les implants GLIADEL sont biodégradables dans le cerveau humain à des degrés variant d'un patient à un autre. Les données obtenues lors des deuxième chirurgies et des autopsies ont montré que les résidus des implants sont présents pendant une période allant jusqu'à 232 jours après la mise en place de GLIADEL.

L'analyse réalisée sur les résidus d'implants a montré que la carmustine était encore présente dans des quantités minimales décelables.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les implants GLIADEL doivent être conservés à une température égale ou inférieure à -15°C (5 F). Les sachets en pellicule d'aluminium non ouverts peuvent être laissés à la température ambiante pendant un maximum de six heures.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Manipulation et mise au rebut

Les implants ne doivent être manipulés que par du personnel portant des gants chirurgicaux, car l'exposition à la carmustine peut causer des brûlures graves et une hyperpigmentation de la peau. Le port de deux paires de gants est recommandé et les gants extérieurs doivent être jetés dans un contenant destiné aux déchets contaminés après utilisation. Au moment de l'implantation dans la

cavité, le chirurgien doit utiliser un instrument chirurgical servant à la manipulation des implants. Si une deuxième intervention neurochirurgicale est indiquée, tous les implants ou résidus d'implants doivent être manipulés de la même façon que des agents potentiellement cytotoxiques.

Les implants GLIADEL doivent être manipulés avec soin; les sachets en pellicule d'aluminium laminée contenant GLIADEL doivent être livrés à la salle d'opération et restés fermés jusqu'au moment de la mise en place des implants. **LA SURFACE DU SACHET EXTÉRIEUR EN PELLICULE D'ALUMINIUM N'EST PAS STÉRILE.**

Ouverture du sachet contenant l'implant GLIADEL

Figure 1 : Pour ouvrir le sachet extérieur et en extraire le sachet intérieur stérile, repérer le coin replié et le tirer lentement en faisant un mouvement vers l'extérieur.

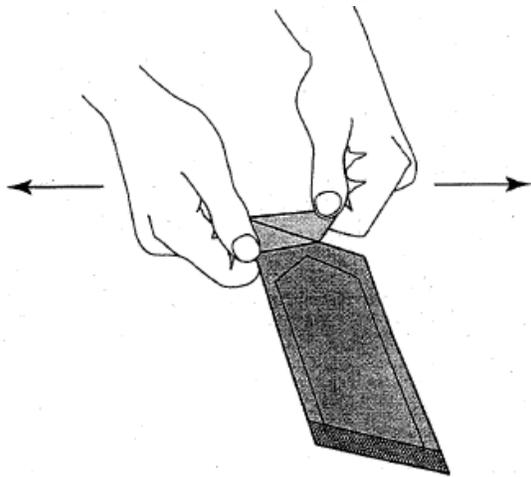


Figure 2 : NE PAS tirer vers le bas en roulant les jointures sur le sachet, ce qui risquerait d'exercer une pression sur l'implant et de le briser.

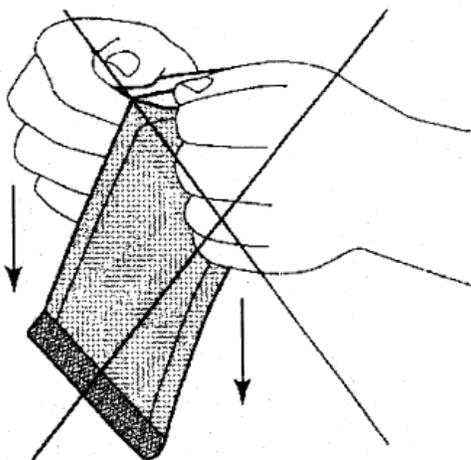


Figure 3 : Retirer le sachet intérieur en saisissant la bordure **gaufree** à l'aide d'une pince et en le tirant vers le haut.

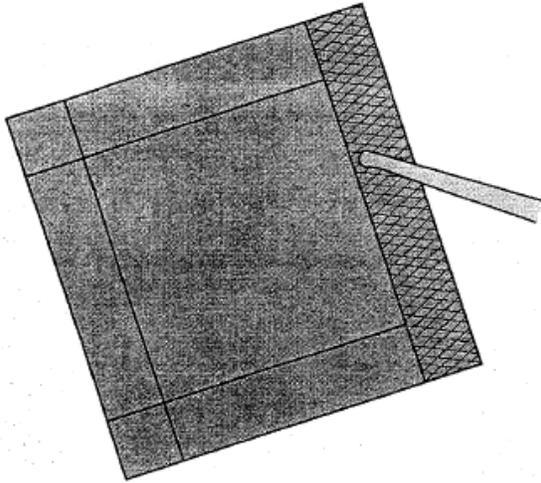


Figure 4 : Pour ouvrir le sachet intérieur, le tenir délicatement par la bordure gaufrée et découper en arc de cercle autour de l'implant.

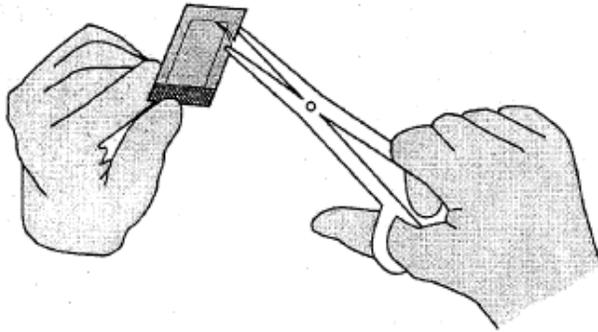
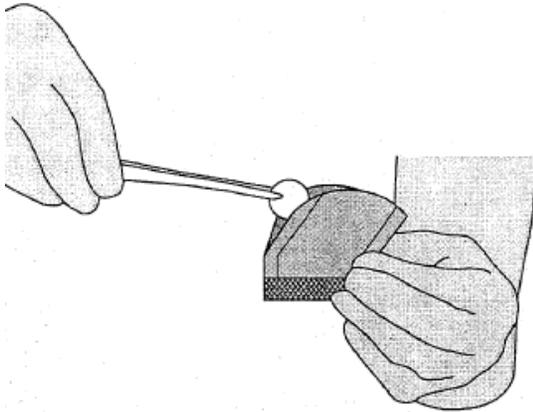


Figure 5 : Pour retirer l'implant GLIADEL, le saisir délicatement à l'aide d'une pince et le placer directement dans le champ stérile désigné.



FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'implant GLIADEL (implant de carmustine dans du poliféprosan) se présente sous la forme d'un timbre stérile, blanc cassé ou jaune pâle, d'environ 1,45 cm de diamètre et de 1 mm d'épaisseur.

Chaque implant contient 7,7 mg (3,85 %) de carmustine.

Ingrédients non médicinaux : chaque implant contient 192,3 mg d'un copolymère polyanhydride biodégradable, le poliféprosan 20 (copolymère de carboxyphénoxypropane et d'acide sébacique). Le copolymère poliféprosan 20 consiste en du poly[bis(p-carboxyphénoxy)propane:acide sébacique] dans un rapport molaire de 20:80 et est utilisé pour contrôler la libération locale de carmustine. La carmustine est répartie de façon homogène dans la matrice du copolymère.

GLIADEL est offert dans une boîte contenant une seule dose de traitement de huit implants ensachés individuellement. Chaque implant contient 7,7 mg de carmustine et est emballé dans deux sachets en pellicule d'aluminium laminée. Le sachet intérieur est stérile et est conçu pour conserver la stérilité du produit et le protéger de l'humidité. Le sachet intérieur est muni d'une surenveloppe pelable. **La surface du sachet extérieur n'est pas stérile.**

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

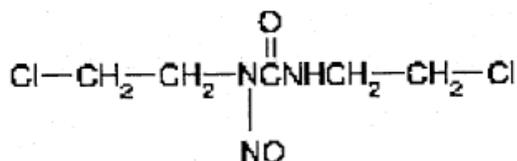
Dénomination commune : carmustine

Nom chimique : 1,3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosurée

Formule moléculaire : C₅H₉Cl₂N₃O₂

Masse moléculaire : 214,06

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre jaune pâle, soluble dans l'eau (4,1 mg/mL).

Point de fusion : 30-32 °C, coefficient de partage octanol/eau = 34,7.

ESSAIS CLINIQUES

Première intervention chirurgicale

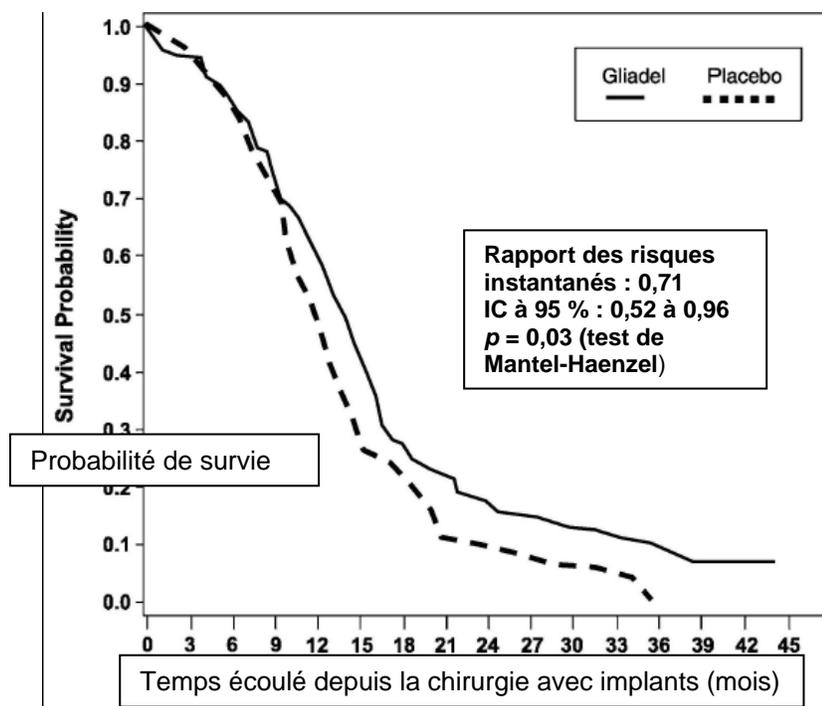
Un essai clinique à double insu, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo a été mené chez des patients adultes ayant reçu un diagnostic récent de gliome malin de haut grade et ayant subi une première craniotomie pour une résection tumorale. Cet essai a permis de déterminer l'innocuité et l'efficacité des implants GLIADEL associés à une chirurgie et à une radiothérapie comparativement à celles des implants placebos associés à une chirurgie et à une radiothérapie.

Ont été inscrits à cet essai, 240 patients (âgés de 21 à 72 ans) ayant reçu un diagnostic récent de gliome malin. Dans l'ensemble, il y avait plus d'hommes que de femmes dans les deux groupes de traitement, les hommes représentant 63,3 % du groupe GLIADEL et 70,0 % du groupe placebo. La majorité des patients (96,7 %) était de race blanche. Les types de tumeur les plus fréquents étaient le glioblastome multiforme (GBM) (n = 207), suivi de l'oligodendrogliome anaplasique (n = 11), de l'oligoastrocytome anaplasique (n = 10) et de l'astrocytome anaplasique (n = 3).

Les implants GLIADEL ont été mis en place au moment de la chirurgie chez 120 patients et les implants placebos, également chez 120 patients. La majorité des patients ont reçu de 6 à 8 implants. La plupart des patients (93/120, 77,5 % du groupe GLIADEL et 98/120, 81,7 % du groupe placebo) ayant reçu un diagnostic récent de gliome malin ont reçu un cycle standard de radiothérapie (de 55 à 60 Gy) qui commençait habituellement 3 semaines après la chirurgie. Dans le groupe GLIADEL, 17 patients (14,2 %) et, dans le groupe placebo, 12 patients (10,0 %) ont reçu une chimiothérapie générale au cours de l'étude. Les 6 patients atteints d'oligodendrogliome anaplasique ont reçu une chimiothérapie dans les 30 jours suivant l'utilisation des implants GLIADEL.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de cette étude était la survie globale dans la population de patients en intention de traiter (population ITT). Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la survie globale dans le sous-groupe de patients atteints d'un glioblastome multiforme. Dans la population ITT, la survie médiane est passée de 11,6 mois (IC à 95 % : 10,2 à 12,6 mois) avec le placebo à 13,9 mois (IC à 95 % : 12,1 à 15,3 mois) avec les implants GLIADEL (rapport des risques instantanés : 0,71, IC à 95 % : 0,52 à 0,96, $p = 0,03$, établi selon le test de Mantel-Haenzel stratifié par pays; rapport des risques instantanés : 0,77, IC à 95 % : 0,57 à 1,03, $p = 0,08$, établi selon le test de Mantel-Haenzel non stratifié) au cours de la phase originale de l'étude (voir la figure 6). Lorsque seuls les patients atteints d'un glioblastome multiforme (101 patients du groupe GLIADEL par rapport à 106 patients du groupe placebo) étaient inclus dans l'analyse, le rapport des risques instantanés associé au traitement par GLIADEL était de 0,78 (IC à 95 % : 0,59 à 1,03, $p = 0,08$, établi selon le test de Mantel-Haenzel). Une analyse de longue durée de cette cohorte, au cours de laquelle les patients ont fait l'objet d'un suivi pendant au moins trois ans ou jusqu'à leur décès, a ensuite été réalisée; le rapport des risques instantanés était conforme à celui obtenu à la phase originale de l'étude.

Figure 6 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier chez les patients ayant subi une première intervention chirurgicale pour un gliome malin de haut grade



Intervention chirurgicale pour une maladie récurrente

Un essai clinique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo a été mené chez des patients adultes atteints d'un gliome malin récurrent qui avaient déjà reçu une radiothérapie externe à une dose suffisante pour exclure la possibilité d'une radiothérapie ultérieure et chez lesquels une seconde intervention chirurgicale a été envisagée comme traitement approprié. Au moment de la chirurgie, les patients devaient présenter un seul foyer tumoral unilatéral d'au moins 1,0 cm de diamètre, tel que déterminé par les examens d'imagerie tumorale. La répartition aléatoire des patients de cette étude a été faite au cours de la chirurgie après avoir établi la présence d'un gliome malin par examen pathologique de la tumeur. Cet essai avait pour but de déterminer l'innocuité et l'efficacité des implants GLIADEL en association avec la chirurgie visant une résection tumorale maximale comparativement à des implants placebos en association avec la chirurgie. Le principal paramètre d'efficacité était le taux de survie cumulé six mois après la chirurgie; les paramètres d'efficacité secondaires incluaient la survie globale à la fin de la période d'observation postopératoire (jusqu'à 6 ans).

Au total, 222 patients ont été admis à cette étude dont 110 étaient traités par GLIADEL et 112 recevaient le placebo. L'âge médian des patients était de 49 ans (27 à 79 ans) dans le groupe recevant GLIADEL et de 48 ans (19 à 80 ans) dans le groupe placebo. La majorité des patients étaient des hommes (64 %) de race blanche (92 %); 65 % des patients avaient reçu un diagnostic de glioblastome multiforme (GBM). Tous les patients avaient subi au moins une chirurgie pour un gliome malin avant leur admission à l'étude et l'intervalle médian de temps écoulé depuis la

première intervention chirurgicale était d'environ 12 mois. Tous les patients avaient déjà reçu de la radiothérapie; 48 % avaient reçu une radiothérapie locale, 23 %, une radiothérapie diffuse (tout le cerveau) et 28 %, les deux types de radiothérapie. De plus, 50 % des patients avaient reçu une chimiothérapie qui, dans la plupart des cas, comprenait l'administration d'au moins une nitrosourée. Chez les patients traités par GLIADEL, 92 % ont reçu 7 ou 8 implants. Une résection tumorale subtotala a été pratiquée chez 76 % des patients. La chimiothérapie a été interrompue au moins quatre semaines (six semaines dans le cas d'une chimiothérapie à base de nitrosourées) avant la chirurgie et deux semaines après chez les patients subissant une seconde intervention en raison d'un gliome malin.

Le principal paramètre d'efficacité de cette étude était la survie à six mois. Chez 222 patients atteints d'un gliome malin récurrent qui n'ont pas bien répondu à une première chirurgie ni à la radiothérapie, le taux de survie six mois après la deuxième chirurgie était de 47 % (53/112) chez les patients recevant le placebo et de 60 % (66/110) chez les patients traités par GLIADEL ($p = 0,061$, test exact de Fisher). L'un des paramètres d'efficacité secondaires de cette étude était la survie globale. Ainsi, la survie médiane était de 24 semaines (5,5 mois) chez les patients recevant le placebo et de 32 semaines (7,4 mois) chez les patients traités par GLIADEL ($p = 0,30$, test de Mantel-Haenzel).

Dans le sous-groupe de 145 patients atteints d'un glioblastome multiforme (GBM), le taux de survie à six mois a augmenté de 36 % (26/73) avec le placebo à 56 % (40/72) avec le traitement par GLIADEL ($p = 0,020$, test exact de Fisher, voir la figure 7). La survie médiane des patients atteints de GBM était de 20 semaines (4,6 mois) chez les patients ayant reçu le placebo et de 28 semaines (6,4 mois) chez les patients traités par GLIADEL ($p = 0,18$, test de Mantel-Haenzel, voir la figure 8). Dans le sous-groupe de 77 patients présentant des diagnostics pathologiques différents de celui d'un GBM au moment de la chirurgie pour une tumeur récurrente, les implants GLIADEL n'ont entraîné aucune amélioration de la survie à six mois (69 % chez les patients recevant le placebo par rapport à 68 % chez les patients traités par GLIADEL) ni aucune prolongation de la survie globale.

Figure 7 : Courbes de survie à six mois de Kaplan-Meier chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour un GBM récurrent

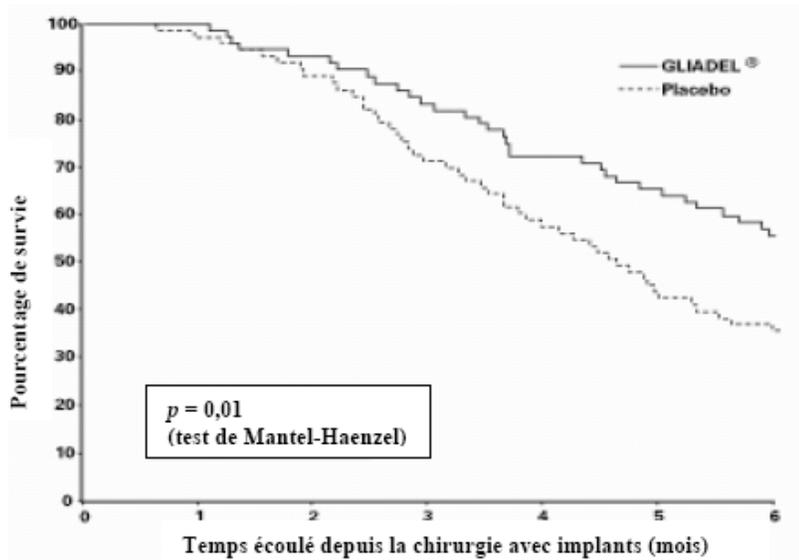
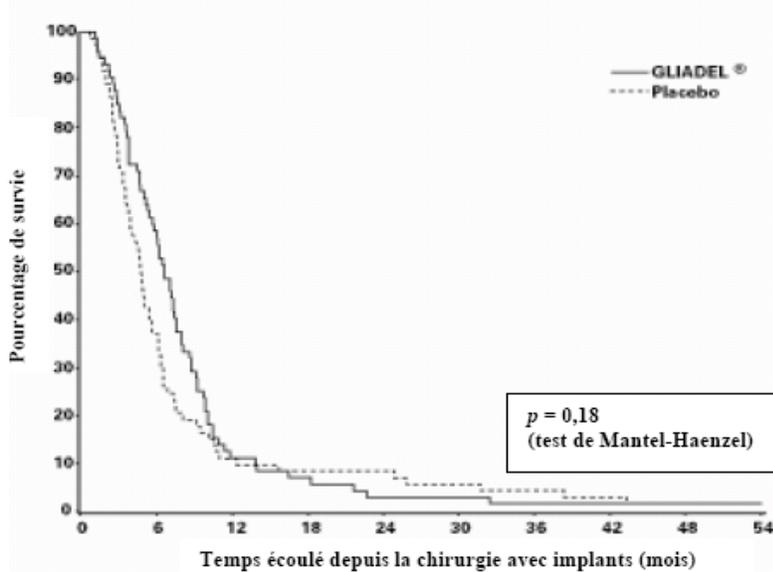


Figure 8 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour un GBM récurrent



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

La pharmacologie et le profil pharmacocinétique de l'implant GLIADEL, qui contient 3,85 % de carmustine, ont été fondés sur des études menées chez des animaux, principalement le rat, le lapin et le singe.

La sélection des doses efficaces de carmustine contenue dans GLIADEL pour un traitement tumoricide a été déterminée au moyen d'un modèle de tumeur cérébrale chez le rat. Dans ce modèle, des cellules tumorales 9L de gliosarcome ont été implantées par voie intracérébrale chez des rats. La masse tumorale solide résultante a grossi, entraînant la mort de tous les animaux non traités en l'espace de 10 à 30 jours après l'inoculation. Pour évaluer différentes concentrations de carmustine dans la matrice de polymère de GLIADEL, 4 à 5 jours après l'implantation d'une tumeur 9L de gliosarcome, les groupes de rats Fischer 344 ont reçu par voie chirurgicale des implants à concentrations croissantes de carmustine dans la matrice de polymère selon une plage de taux allant de 4 à 32 %. L'efficacité résultante a été observée par une prolongation de la survie moyenne liée à la dose, comparativement au groupe de rats porteurs de tumeurs n'ayant pas été traités.

Lors d'une étude de 150 jours sur la survie, on a observé que les implants contenant 30 % de carmustine étaient efficaces pour prolonger la survie dans un modèle tumoral 9L de gliosarcome chez le rat, la survie moyenne passant de 13,5 jours à 122,5 jours. Lors d'une étude de 200 jours sur la survie, les implants contenant 4, 8 ou 12 % de carmustine ont été efficaces pour prolonger la survie chez les rats, le taux passant de 0 % au-delà de 25 jours en l'absence de traitement à un taux de 10 à 25 % après 200 jours de traitement. Avec les implants contenant 20 ou 32 % de carmustine, la survie a été prolongée jusqu'à 200 jours chez 50 à 60 % des rats.

La libération intracérébrale de la dose de carmustine dépend de la dégradation du polymère après la mise en place des implants GLIADEL. Les implants GLIADEL se dégradent par érosion de surface de façon graduelle, lente et nette, de l'extérieur vers l'intérieur. La dynamique du processus de biodégradation comporte la pénétration de l'eau de l'organisme dans les couches externes des microsphères comprimées de l'implant qui commencent alors à se décomposer, libérant ainsi la carmustine dans les tissus cérébraux environnants.

Pour comprendre la biodistribution et la clairance des composants des implants GLIADEL, une étude a été menée chez des rats adultes mâles et femelles Sprague-Dawley et chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Trois types d'implants GLIADEL à base de carmustine ont été préparés, chacun contenant un composant différent marqué au carbone 14 (^{14}C -PPCP, ^{14}C -SA et ^{14}C -carmustine). Les concentrations de carmustine variaient de 0,18 à 0,27 mg (de 1 à 2,5 %). Les résultats ont indiqué que plus de 80 % de la fraction radiomarkée de la carmustine est libérée par l'implant au cours de la première semaine suivant sa mise en place, et que plus de 70 % de la fraction radiomarkée des éléments du polymère est libérée trois semaines après. Les reins constituent la principale voie d'excrétion de la fraction radiomarkée de la carmustine et du PPCP, tandis que les poumons sont la voie d'excrétion du SA sous forme de CO_2 .

Dans le cadre d'une autre étude menée sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, GLIADEL a été implanté dans le cerveau des animaux en vue de déterminer les taux de carmustine dans le sang total, le liquide céphalorachidien et les tissus cérébraux hors du site d'implantation. Six lapins par groupe ont été sacrifiés 1, 3 et 5 jours après l'implantation; lors des analyses effectuées ces jours-là, aucune trace de carmustine n'a été décelée dans le sang total, le liquide céphalorachidien et les tissus cérébraux hors du site d'implantation (sensibilité de l'essai, ≥ 2 g). Au cinquième jour, 14 % du contenu d'origine en carmustine était présent dans les résidus de l'implant.

Les taux plasmatiques et céphalorachidiens de carmustine ont été évalués au cours d'une étude de 28 jours suivant la mise en place d'implants dans le cerveau de lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Quinze lapins ont reçu un implant GLIADEL à 12 mg. Trois lapins par groupe ont été sacrifiés les jours 1, 3, 5, 14 et 28. Les résultats bioanalytiques ont indiqué qu'aucune trace de carmustine n'a été décelée dans le plasma et le liquide céphalorachidien, peu importe le jour de l'analyse.

Plus de 70 % du copolymère se décompose en l'espace de trois semaines. La disposition métabolique et l'excrétion des monomères se font différemment. Chez l'animal, le carboxyphénoxypropane est éliminé sous forme inchangée par les reins alors que l'acide sébacique, un acide gras endogène, est métabolisé par le foie et expiré sous forme de CO₂.

Pharmacologie chez l'humain

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du copolymère chez l'humain sont inconnus. Les concentrations de carmustine libérées par GLIADEL dans les tissus cérébraux humains et les taux plasmatiques de carmustine après la mise en place des implants n'ont pas été déterminés.

Après une perfusion intraveineuse de carmustine chez l'homme à des doses allant de 30 à 170 mg/m², la demi-vie terminale moyenne, la clairance et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient de 22 minutes, de 56 mL/min/kg et de 3,25 L/kg, respectivement. Environ 60 % de la dose intraveineuse de 200 mg/m² de ¹⁴C-carmustine a été excrétée dans l'urine en l'espace de 96 heures et une fraction de 6 % a été expirée sous forme de CO₂.

TOXICOLOGIE

Lors d'une étude *in vitro*, les effets de la carmustine ont été évalués sur le plan de la capacité des cellules macrophages de souris B6C3F1. La carmustine a entraîné une toxicité des macrophages à des concentrations très faibles (de 5 M à 0,1 mM). Ces résultats reflètent la cytotoxicité connue de la carmustine sur les cellules normales, associée probablement à la carbamoylation des résidus de la nucléoprotéine lysine.

La matrice de polymère des implants GLIADEL renfermant différentes doses en pourcentage de carmustine et/ou le copolymère de GLIADEL, le P(CPP:SA, 20:80) seul, ont été évalués dans le cadre d'une série d'études sur l'innocuité par implantation dans le cerveau de rats, de lapins et de singes.

Les implants contenant 10, 20 ou 30 % de carmustine mis en place dans le cerveau de rats Fischer 344 ont entraîné une réduction du gain de poids ou une perte de poids, mais aucun décès au cours d'une période de quatre semaines. Les implants contenant 40 % de carmustine ont entraîné une perte de poids significative et la mort de 4 rats au cours de la même période.

Lors d'une étude d'un mois menée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, le P(CPP:SA, 20:80) seul et GLIADEL ont été implantés dans le ventricule cérébral. Les deux implants ont produit une zone de nécrose focale, qui a augmenté en présence de carmustine. Ces résultats ont disparu après un mois. Lors d'une étude de 10 mois sur la mise en place d'implants dans le cortex cérébral de lapins, les animaux ont reçu des implants contenant 4,0 % de carmustine ou le P(CPP:SA, 20:80) et ont subi une évaluation ultérieure avec ou sans radiothérapie du cerveau. Après un mois, une nécrose cérébrale liée à l'implant et à l'irradiation a été observée. Après 10 mois, dans les groupes d'animaux n'ayant pas été irradiés, les effets des implants contenant 4,0 % de carmustine ou le P(CPP:SA, 20:80), étaient comparables à ceux des groupes témoins d'animaux non irradiés ayant subi une chirurgie fictive. Dans les groupes d'animaux irradiés, on a observé une nécrose cérébrale dans tous les groupes de traitement dont l'incidence et la gravité étaient comparables. La radiothérapie cérébrale n'a pas entraîné de modification significative des résultats pathologiques associés aux implants contenant 4,0 % de carmustine ou le P(CPP:SA, 20:80).

Des études de 10 semaines (avec des implants contenant 1,9 % de carmustine) et de 26 semaines (avec GLIADEL) ont été réalisées chez des macaques de Buffon afin d'évaluer les effets des implants à 1,9 % et des implants GLIADEL et à base de P(CPP:SA, 20:80) seul après implantation dans le cerveau des animaux. Aucun résultat neurologique ou histologique significatif n'a été observé dans l'une ou l'autre des études, sauf une nécrose localisée autour du site de l'implantation. Lors de l'étude de 26 semaines, deux singes ont été irradiés; l'un a été sacrifié après 10 semaines et l'autre, après 26 semaines. La pathologie microscopique du premier singe a indiqué une nécrose focale au site de l'implantation qui n'était pas présente chez le deuxième singe après 26 semaines. La radiothérapie chez le singe ayant reçu l'implant GLIADEL et ayant été sacrifié après 10 semaines n'a pas entraîné une aggravation de la nécrose cérébrale supérieure à celle qui avait été observée chez les singes non irradiés ayant reçu des implants à 1,9 % dans le cadre de l'étude de 10 semaines.

Aucune étude sur la cancérogénicité, la mutagénicité ou l'altération de la fertilité n'a été effectuée sur les implants GLIADEL. Toutefois, des études sur la cancérogénicité, la mutagénicité ou l'altération de la fertilité ont été réalisées sur la carmustine, l'ingrédient actif de l'implant GLIADEL. La carmustine a été administrée par voie intrapéritonéale (i.p.), trois fois par semaine pendant six mois suivis d'une période d'observation de 12 mois, à des souris Swiss à des doses de 2,5 et de 5,0 mg/kg (soit environ 1/5 et 1/3 de la dose recommandée chez l'humain [huit implants de 7,7 mg de carmustine/implant] en mg/m²) de même qu'à des rats SD à une dose de 1,5 mg/kg (environ 1/4 de la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). On a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs, principalement des néoplasmes sous-cutanés et pulmonaires, chez tous les animaux traités.

Mutagenèse : La carmustine a exercé un effet mutagène *in vitro* (test d'Ames, test HGPRT sur des lymphoblastes humains) et un effet clastogène *in vitro* (test du micronoyau sur des cellules V79 de hamsters) et *in vivo* (test SCE [échange de chromatides sœurs] sur des tumeurs cérébrales de rongeurs, test du micronoyau sur des cellules de la moelle osseuse de souris).

Altération de la fertilité : La carmustine a entraîné une dégénérescence testiculaire chez des rats mâles à une dose de 8 mg/kg/semaine, administrée par voie i.p. pendant huit semaines (environ 1,3 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²).

Aucune étude évaluant les effets toxiques des implants GLIADEL sur la reproduction n'a été réalisée. On a toutefois démontré que la carmustine, l'ingrédient actif de GLIADEL, avait entraîné des effets embryotoxiques et tératogènes chez le rat à des doses i.p. de 0,5, 1, 2, 4, ou 8 mg/kg/jour lorsqu'elle était administrée pendant la gestation, des jours 6 à 15. La carmustine a entraîné des malformations fœtales (anophtalmie, micrognathie, omphalocèle) à une dose de 1,0 mg/kg/jour (environ 1/6 de la dose recommandée chez l'humain [huit implants de 7,7 mg de carmustine/implant] en mg/m²). La carmustine a exercé des effets embryotoxiques chez le lapin à des doses administrées par voie i.v. de 4,0 mg/kg/jour (environ 1,2 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). L'embryotoxicité était caractérisée par une augmentation de la mortalité embryofœtale ainsi que par une diminution du nombre de portées et du nombre de petits par portée.

Biocompatibilité

Le polymère de GLIADEL contient du CPP à 20 % et du SA à 80 % selon un rapport molaire [P(CPP:SA, 20:80)]. L'acide sébacique (SA) est un constituant naturel de l'organisme chez l'humain. La biocompatibilité de ces deux composants de polymères a été évaluée dans le cadre d'une série d'études *in vitro* et *in vivo*.

On a évalué le P(CPP:SA, 45:55) *in vitro* lors d'un essai de mutation sur *Salmonella typhimurium*. Les données de cette étude sur les cellules ont indiqué que ces deux composants de polymère sont biocompatibles. Le PCPP seul a été évalué dans le cadre d'un essai sur des cellules tumorales ovariennes provenant d'ascite de souris et d'un essai sur des cellules aortiques de bœuf. Ces études ont également indiqué que le PCPP est biocompatible.

Le PCPP a été évalué sur le plan de la réponse tissulaire locale pendant les six semaines suivant l'implantation cornéenne à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande et pendant six mois suivant l'injection sous-cutanée à des rats Sprague-Dawley. Les résultats de ces études ont indiqué que le PCPP est biocompatible.

Des implants à base de P(CPP:SA, 20:80) contenant 3,85 % de carmustine (GLIADEL) et sans carmustine ont été évalués dans une série d'études portant sur la biocompatibilité intramusculaire chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. On a observé que le P(CPP:SA, 20:80) présentait une réponse granulomateuse au corps étranger supérieure à celle notée avec la norme de référence, soit un témoin négatif de plastique USP*. La dissolution partielle du P(CPP:SA, 20:80) a été observée sept jours après l'implantation.

Chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, GLIADEL a été associé à une réponse intramusculaire supérieure à celle du P(CPP:SA, 20:80) seul, qui comprenait la nécrose, l'infiltration hétérophile avec des cellules mononucléaires et une présence accrue de tissus fibreux. Ces résultats reflètent les effets connus de la carmustine sur les tissus.

* plastique de polyéthylène haute densité

RÉFÉRENCES

1. Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1033-1049.
2. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, *et al.* Reoperation in the Treatment of Recurrent Intracranial Malignant Gliomas. *Neurosurgery* 1987;21(5):607-14.
3. Ashraf J, Bradford R. Surgery for Primary Malignant Brain Tumours, in: Thomas I, Graham DI (eds.), *Malignant Brain Tumors. Springer Verlag*, 1995:264-298.
4. Brem H, Domb A, Lenartz D, *et al.* Brain Biocompatibility of a Biodegradable Controlled Release Polymer Consisting of Anhydride Copolymer of Fatty Acid Dimer and Sebacic Acid. *J Controlled Release* 1992; 19:325-30.
5. Brem H, Kadar A, Epstein JI, *et al.* Biocompatibility of a Biodegradable, Control-Release Polymer in the Rabbit Brain. *Sel Cancer Ther* 1989; 5:55-65.
6. Brem H, Mahaley MS, Vick NA, *et al.* Interstitial Chemotherapy with Drug Polymer Implants for the Treatment of Recurrent Gliomas. *J Neurosurg* 1991; 74:441-6.
7. Brem H, Piantadosi S, Burger P, *et al.* Placebo-Controlled Trial of Safety and Efficacy of Intraoperative Controlled Delivery of Biodegradable Polymers of Chemotherapy for Recurrent Gliomas. *Lancet* 1995; 345:1008-12.
8. Brem H, Walter KA, Langer R. Polymer as Controlled Drug Delivery Devices for the Treatment of Malignant Brain Tumors. *Eur J Pharm Biopharm* 1993; 39:2-7.
9. Domb AJ, Rock M, Schwartz J, *et al.* Metabolic Disposition and Elimination Studies of a Radiolabelled Biodegradable Polymeric Implant in the Rat Brain. *Biomaterials* 1994; 15(9):681-88.
10. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, *et al.* Meta-analysis of Radiation Therapy with and Without Adjuvant Chemotherapy for Malignant Gliomas in Adults. *Cancer* 1993; 71:2585-2597.
11. Grossman SA, Reinhard C, Colvin OM, *et al.* The Intracerebral Distribution of BCNU Delivered by Surgically Implanted Biodegradable Polymers. *J Neurosurg* 1992; 76:640-47.
12. Kornblith PL, Walker M. Chemotherapy for Malignant Gliomas. Review Article. *J Neurosurg* 1988; 68: 1-17.
13. Laurencin C, Domb A, Morris C, *et al.* Poly(anhydride) Administration in High Doses *in vivo* : Studies of Biocompatibility and Toxicology. *J Biomater Res* 1990; 24: 1463-81.

14. Tamargo RJ, Esptein JI, Reinhard Cs, *et al.* Brain Biocompatibility of a Biodegradable, Control-Release Polymer in Rats. *J Biomed Mater Res* 1989; 23:253-66.
15. Walter KA, Tamargo RJ, Olivi A, *et al.* Intratumoral Chemotherapy. *Neurosurgery* 1995; 37:1-17.
16. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, *et al.* A Phase 3 Trial of Local Chemotherapy with Biodegradable Carmustine (BCNU) Wafers (Gliadel Wafers) in Patients with Primary Malignant Glioma. *Neuro-oncol* 2003; 5(2):79-88.
17. Westphal M, Ram Z, Riddle V, *et al.* Gliadel Wafer in Initial Surgery for Malignant Glioma: long-term follow-up of multicenter controlled trial. *Acta Neurochir* 2006; 148:269-275.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Implant GLIADEL®
Implant de carmustine dans du poliféprosan 20**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de l'implant GLIADEL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de l'implant GLIADEL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- L'implant GLIADEL est utilisé en association avec la chirurgie pour le traitement du glioblastome multiforme lorsque cette forme de cancer du cerveau se manifeste à nouveau.
- L'implant GLIADEL peut être utilisé en association avec la chirurgie et la radiothérapie chez certains patients ayant reçu un diagnostic récent de gliome malin (forme de cancer du cerveau).

Les effets de ce médicament :

La carmustine aide à détruire les cellules tumorales restantes qui n'ont pas été éliminées lors de la chirurgie. Le poliféprosan 20 agit en contrôlant la libération de la carmustine dans la région où la tumeur cérébrale a été enlevée.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas recevoir l'implant GLIADEL si vous êtes allergique à la carmustine ou à tout autre ingrédient de GLIADEL.

L'ingrédient médicinal :

Carmustine.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Poliféprosan 20 (copolymère de carboxyphénoxypropane et acide sébacique).

Les formes posologiques :

GLIADEL est un implant qui ressemble à un timbre stérile, de couleur blanc cassé à jaune pâle, d'environ 1,45 cm de diamètre et de 1 mm d'épaisseur. Chaque implant contient 7,7 mg de carmustine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les implants GLIADEL ne doivent être utilisés que par un chirurgien qualifié au cours d'une chirurgie du cerveau.

Il existe peu de données sur l'utilisation des implants GLIADEL en association avec le témozolomide. Ce traitement d'association pourrait entraîner un risque accru d'effets nocifs (toxicité).

Les implants GLIADEL peuvent entraîner les effets indésirables graves suivants :

- Hydrocéphalie occlusive (accumulation anormale de liquide céphalorachidien dans le cerveau), surtout si les implants GLIADEL ne sont pas mis en place de façon appropriée;
- Nouvelles crises convulsives ou aggravation des convulsions;
- Infections dans le cerveau, incluant la méningite;
- Cicatrisation anormale de la plaie;
- Enflure du cerveau (œdème).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les implants GLIADEL si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. GLIADEL peut nuire au bébé à naître; il vous faut donc éviter de tomber enceinte pendant ce traitement.
- Vous allaitez. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par GLIADEL.
- Vous êtes allergique à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant.

GLIADEL ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de recevoir ce médicament, vous devez aviser votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments sur ordonnance ou en vente libre et produits de santé naturels que vous prenez. Au cours du traitement par les implants GLIADEL, ne prenez pas un nouveau médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin ou pharmacien.

L'innocuité des implants GLIADEL lorsqu'ils sont utilisés en même temps que d'autres traitements anticancéreux n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Durant l'intervention chirurgicale au cerveau, le chirurgien mettra en place les implants GLIADEL dans la cavité où la tumeur cérébrale a été enlevée. L'implant se dissoudra lentement, en libérant le médicament dans la région environnante. Vous devez suivre toutes les consignes du médecin sur ce que vous devez faire avant et après la chirurgie.

Dose habituelle :

Le nombre d’implants qui seront mis en place est basé sur la taille de la cavité à combler. La dose maximale recommandée est de huit implants par chirurgie.

Étant donné que ce médicament peut être absorbé par la peau, les femmes qui sont enceintes ou qui peuvent le devenir ne doivent pas manipuler ce médicament.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l’urgence d’un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l’absence de symptômes.

Dose oubliée :

Sans objet

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires très fréquents (> 4 %) :

- nausées, vomissements
- fièvre (signe d’une infection), douleur
- enflure/rougeur/sensation de chaleur à l’emplacement de la chirurgie, plaie chirurgicale qui s’ouvre ou qui ne cicatrise pas de façon appropriée
- convulsions, maux de tête intenses
- fatigue ou faiblesse extrême, confusion, faiblesse d’un côté du corps, difficulté à parler, raideur du cou, évanouissement
- éruptions cutanées
- modifications sur le plan mental ou de l’humeur (p. ex., dépression, anxiété)

Effets secondaires fréquents (1 %) :

- constipation
- saignements dans l’estomac
- douleurs à la poitrine

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez des symptômes indiquant une réaction allergique grave, comme des éruptions cutanées, des démangeaisons ou une enflure (particulièrement du visage, de la langue et de la gorge), des étourdissements graves et des difficultés à respirer.

Cette liste d’effets secondaires possibles n’est pas complète. Si vous avez un effet secondaire qui n’est pas mentionné dans cette liste, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Téléphonez immédiatement à votre médecin
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très fréquents	Enflure, rougeur, chaleur à l’emplacement de la chirurgie (14 %)	√		
	Signes d’une infection (p. ex., fièvre, douleurs) (7-12 %)			√
	Nausées ou vomissements (8 %)	√		
	Douleurs à l’estomac, à l’abdomen, au dos (7 %)	√		
	Modifications de l’humeur (4 %)			√
Fréquents	Constipation (1 %)	√		
	Douleurs à la poitrine (1 %)			√
	Réaction allergique : éruptions cutanées, démangeaisons, enflure, étourdissements ou difficultés à respirer (rare)			√

Cette liste d’effets secondaires n’est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors du traitement par les implants GLIADEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Le médicament doit être conservé dans un congélateur ou à une température égale ou inférieure à -15 °C (5 °F). Les sachets en pellicule d'aluminium inutilisés peuvent être gardés à la température ambiante pendant un maximum de 6 heures. Consultez votre pharmacien pour connaître les détails. Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Ne jetez pas le médicament dans les toilettes ou ne versez pas le contenu des sachets dans les égouts à moins que vous n'avez reçu des consignes de le faire. Ce produit doit être jeté de façon appropriée lorsqu'il est périmé ou qu'il n'est plus utile. Consultez votre pharmacien ou la compagnie locale de collecte des déchets pour avoir plus de détails sur la façon la plus sûre de jeter ce produit.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste au : Programme Canada Vigilance**
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Eisai Limited, au numéro sans frais suivant : 1-877-873-4724.

Ce dépliant a été préparé par Eisai Limited.

Dernière révision : 17 août 2012.