

GLIADEL - CARMUSTINE

Effets indésirables

Le spectre des effets indésirables observés chez les patients souffrant de gliome malin de haut grade nouvellement diagnostiqué et de gliome malin récurrent correspondait généralement à celui rencontré chez les patients subissant une craniotomie pour le traitement de gliomes malins.

La liste des effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) notifiés chez les patients ayant reçu l'implant GLIADEL au cours des études cliniques figure ci-dessous.

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

Première intervention chirurgicale

Les données suivantes représentent les événements indésirables les plus fréquents observés chez 5 % ou plus des patients souffrant de gliome malin nouvellement diagnostiqué, recevant GLIADEL Implant pendant l'étude.

Evènements indésirables fréquents observés chez > 5 % des patients recevant GLIADEL Implant lors de la première intervention chirurgicale

Classe d'organe		Evènements indésirables
Affections endocriniennes	fréquents	Diabète sucré.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très fréquents	Cicatrisation anormale.
	fréquents	Œdème périphérique.
Affections du système nerveux	très fréquents	Hémiplégie, convulsion, confusion, œdème cérébral, aphasie, dépression, somnolence, troubles de l'élocution.
	fréquents	Amnésie, hypertension intracrânienne, troubles de la personnalité, anxiété, paralysie faciale, névropathie, ataxie, hypoesthésie, paresthésie, anomalie du raisonnement, démarche anormale, vertige, épilepsie de type "grand mal", hallucinations, insomnie, Tremblements.
Affections oculaires	fréquents	Œdème de la conjonctive, troubles de la vision, déficit du champ visuel.
Affections cardiaques et vasculaires	très fréquents	Thrombophlébite profonde.
	fréquents	Embolie pulmonaire, hémorragie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquents	Pneumonie.
Affections gastro-intestinales	très fréquents	Nausées, vomissement, constipation.
	fréquents	Diarrhées.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquents	Eruption cutanée, alopecie.
Affections du rein et des voies urinaires	fréquents	Infection des voies urinaires, incontinence urinaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquents	Réaction d'aggravation, céphalées, asthénie, infection, fièvre, douleur.
	fréquents	Douleur abdominale, douleur dorsale, œdème de la face, douleur thoracique, abcès, lésion accidentelle.

Une hypertension intracrânienne a été observée plus fréquemment chez les patients traités par GLIADEL Implant que chez ceux recevant un placebo (9,2 % contre 1,7 %). Elle a été observée en général tardivement, au moment de la récurrence de la tumeur et il est peu probable qu'elle soit associée à l'utilisation de GLIADEL Implant.

Des fuites du LCR étaient plus fréquentes chez les patients traités par GLIADEL Implant que chez ceux recevant un placebo. Toutefois, le nombre d'infections intracrâniennes et d'autres anomalies de la cicatrisation n'était pas accru

Intervention chirurgicale récurrente

Les événements indésirables post-opératoires suivants ont été observés chez 4 % ou plus des 110 patients recevant GLIADEL Implant lors d'une intervention chirurgicale récurrente au cours d'une étude clinique contrôlée contre placebo. A l'exception des effets sur le système nerveux qui ont pu être provoqués par les implants placebo, seuls des événements plus fréquents concernant le groupe traité par GLIADEL Implant sont énumérés. Ces événements indésirables étaient soit absents avant l'opération soit ont empirés après l'intervention pendant la période de suivi qui s'est prolongée sur une durée allant jusqu'à 71 mois.

Evènements indésirables fréquents survenus chez ≥ 4 % des patients recevant GLIADEL Implant lors d'une intervention chirurgicale récurrente

Classe d'organe		Evènements indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	fréquents	Anémie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très fréquents	Anomalie de la cicatrisation.
	fréquents	Hyponatrémie.
Affections du système nerveux	très fréquents	Convulsions, hémiplegie, céphalées, somnolence, confusion.
	fréquents	Aphasie, stupeur, œdème cérébral, hypertension intracrânienne, méningite ou abcès.
Affections cardiaques et vasculaires	fréquents	Thrombophlébite profonde, embolie pulmonaire.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquents	Pneumonie.
Affections gastro-intestinales	fréquents	Nausées, nausées et vomissements, moniliase orale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquents	Eruption cutanée.
Affections du rein et des voies urinaires	très fréquents	Infection des voies urinaires.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquents	Fièvre.
	fréquents	Infection, douleur.

Les événements indésirables suivants, non énumérés dans le tableau ci-dessus, ont été rapportés dans toutes les études chez moins de 4 % des patients mais chez au moins 1 % des patients traités par GLIADEL Implant. Les événements énumérés soit étaient absents avant l'opération soit ont empirés après l'intervention. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont dus à GLIADEL Implant.

Evènements indésirables fréquents observés chez 1 % à 4 % des patients recevant GLIADEL Implant

Classe d'organe		Evènements indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	fréquents	Thrombopénie, leucocytose.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	fréquents	Hyponatrémie, hyperglycémie, Hypokaliémie.
Affections du système nerveux	fréquents	Hydrocéphalie, dépression, troubles du raisonnement, ataxie, vertige, insomnie, hémiplégie, coma, amnésie, diplopie, réaction paranoïde.
	peu fréquents	Hémorragie cérébrale, infarctus cérébral.
Affections oculaires	fréquents	Déficit visuel, douleur oculaire.
Affections cardiaques et vasculaires	fréquents	Hypertension, hypotension.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquents	Infection, pneumonie par inhalation.
Affections gastro-intestinales	fréquents	Diarrhées, constipation, dysphagie, hémorragie gastro-intestinale, incontinence fécale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané fréquents	fréquents	Eruption cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	fréquents	Infection.
Affections du rein et des voies urinaires	fréquents	Incontinence urinaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquents	Œdème périphérique, douleur de la nuque, lésion accidentelle, douleurs dorsales, réactions allergiques, asthénie, douleur thoracique, sepsis.

Les quatre catégories d'évènements indésirables suivantes sont éventuellement liées au traitement par GLIADEL Implant.

Convulsions

Lors des essais en première intervention chirurgicale, l'incidence de convulsions au cours des 5 premiers jours suivant l'implantation des implants était de 2,5 % dans le groupe GLIADEL Implant.

Lors des essais en intervention chirurgicale récurrente, l'incidence de crises d'épilepsie post-opératoires était de 19 % chez les patients recevant GLIADEL Implant. 12/22 (54 %) des patients traités par GLIADEL Implant ont présenté une première crise d'épilepsie ou une aggravation de cette crise au cours des cinq premiers jours suivant l'opération. La période moyenne avant le début des premières crises post-opératoires ou de leur aggravation était de 3,5 jours chez les patients traités par GLIADEL Implant.

Œdème cérébral

Le développement d'un œdème cérébral avec effet de masse (dû à une récurrence de la tumeur, une infection intracrânienne ou une nécrose) peut nécessiter une nouvelle intervention et dans certains cas, le retrait de GLIADEL Implant ou de ses résidus.

Anomalies de la cicatrisation

Les anomalies de cicatrisation suivantes ont été rapportées dans des essais cliniques sur GLIADEL Implant: déhiscence de la plaie, retard de cicatrisation, épanchement sous-dural, sous-galéal ou suintement de la plaie et fuite de liquide céphalo-rachidien.

Dans l'étude portant sur l'intervention initiale, des fuites du LCR sont survenues chez 5 % des patients traités par GLIADEL Implant. Pendant l'intervention chirurgicale, il est nécessaire d'obtenir une fermeture durale étanche pour minimiser le risque de fuite de liquide céphalorachidien.

Infection intracrânienne

Lors des essais en première intervention chirurgicale, l'incidence d'abcès cérébral ou de méningite était de 5 % chez les patients traités par GLIADEL Implant.

Pour l'intervention chirurgicale récurrente, l'incidence d'abcès cérébral ou de méningite était de 4 % chez les patients traités par GLIADEL Implant.

Dans une étude clinique publiée la formation de kyste après traitement par GLIADEL Implant survient chez 10 % des patients. Toutefois, la formation de kyste est possible après la résection d'un gliome malin.