

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 - Farmaceutica
Centro Regionale di Farmaco e Vaccinovigilanza

Prot. 52212

Del 02-12-2020

Oggetto: Nota Informativa Importante sul medicinale Gliolan

Ai Responsabili di Farmacovigilanza
e p.c. Ai Centri di riferimento di farmacovigilanza
LORO SEDI

Si invia la Nota Informativa Importante dell'AIFA, redatta in data 01/12/2020, per informare gli operatori sanitari in merito alle modalità da attuare con il medicinale Gliolan (acido 5-aminolevulinico, 5-ALA) nel caso in cui l'intervento chirurgico sia ritardato e 5-ALA sia stato già somministrato. Non è noto per quanto tempo la fluorescenza utile persista nelle cellule tumorali oltre la finestra definita di contrasto chiaro. Se l'intervento chirurgico viene rimandato di oltre 12 ore, deve essere riprogrammato per il giorno successivo o in seguito. Si può assumere un'altra dose di Gliolan 2 – 4 ore prima dell'anestesia. La somministrazione ripetuta di 5-ALA nello stesso giorno deve essere evitata perché non sono disponibili dati sulla sicurezza di una dose ripetuta, o sulla specificità della fluorescenza con somministrazione ripetuta nello stesso giorno.

L'AIFA ricorda ai neurochirurghi che la fluorescenza può essere riscontrata in metastasi, infiammazioni, infezioni del SNC, linfomi, alterazioni reattive o tessuti necrotici, il che non indica la presenza di cellule di glioma. D'altra parte, il tessuto non fluorescente nel campo chirurgico non esclude la presenza del tumore nella zona di infiltrazione a bassa densità dei pazienti con glioma.

Si chiede alle SS.LL. in indirizzo la massima collaborazione per la diffusione della presente. Il documento sarà a breve disponibile sul sito istituzionale dell'Assessorato alla sezione "Farmacovigilanza – Note Informative e comunicati":

http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_Servizio7

Il Dirigente del Crfv
Dott.ssa Claudia Minore

Il Responsabile del Servizio 7
Dott. Pasquale Cananzi

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Dicembre 2020

Informazioni importanti su Gliolan (acido 5-aminolevulinico, 5-ALA): cosa fare in caso di intervento chirurgico ritardato e informazioni sulla fluorescenza nel glioma non di grado elevato

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,
medac GmbH in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco desidera informarla di quanto segue

Riassunto

- In alcune occasioni possono verificarsi ritardi e rinvii dell'intervento chirurgico nonostante 5-ALA sia stato già somministrato. In pratica, non è noto per quanto tempo la fluorescenza utile persista nelle cellule tumorali oltre la finestra definita di contrasto chiaro. Se l'intervento chirurgico viene rimandato di oltre 12 ore, deve essere riprogrammato per il giorno successivo o più tardi. Si può assumere un'altra dose di questo medicinale 2 – 4 ore prima dell'anestesia.
La somministrazione ripetuta di 5-ALA nello stesso giorno deve essere evitata perché non sono disponibili dati sulla sicurezza di una dose ripetuta di 5-ALA, o sulla specificità della fluorescenza con somministrazione ripetuta nello stesso giorno.
- Si ricorda ai neurochirurghi che la fluorescenza può essere riscontrata in metastasi, infiammazioni, infezioni del SNC (ascesso fungino o batterico), linfomi, alterazioni reattive o tessuti necrotici, il che non indica la presenza di cellule di glioma. D'altra parte, il tessuto non fluorescente nel campo chirurgico non esclude la presenza del tumore nella zona di infiltrazione a bassa densità dei pazienti con glioma.

Contesto dei problemi di sicurezza. Informazione di base

Gliolan (5-ALA) è indicato per la visualizzazione del tessuto neoplastico durante l'intervento chirurgico per il glioma maligno (grado OMS III e IV) negli adulti. 5-ALA è un profarmaco che viene metabolizzato in sede intracellulare per formare la molecola fluorescente PPIX. Come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), il livello plasmatico massimo di PPIX viene raggiunto quattro ore dopo la somministrazione orale di 20 mg/kg di peso corporeo di 5-ALA HCl. I livelli plasmatici di PPIX si riducono rapidamente nelle 20 ore successive e non sono più rilevabili a 48 ore dalla somministrazione. Alla dose orale consigliata di 20 mg/kg di peso corporeo, i rapporti di fluorescenza tra il tumore e il cervello normale sono di solito elevati e offrono un chiaro contrasto per la percezione visiva del tessuto tumorale alla luce viola-blu per almeno 9 ore.

In ambito clinico possono verificarsi ritardi che impediscono al paziente di entrare in sala operatoria e di avere il cervello esposto per l'identificazione del tessuto. Questo può portare a non capire se l'intervento possa essere eseguito nella finestra di contrasto chiaro sopra descritta. A causa di questa incertezza, nel caso in cui l'intervento chirurgico venga rinviato di 12 ore o più, esso dovrebbe essere completamente riprogrammato per il giorno successivo o più tardi. In tal caso, può essere somministrata un'altra dose di 5-ALA 2-4 ore prima dell'anestesia. La somministrazione ripetuta di 5-ALA nello stesso giorno non dovrebbe

essere presa in considerazione, perché non sono disponibili informazioni sulla sicurezza del dosaggio ripetuto precocemente, o sulla specificità della fluorescenza.

Gliolan non deve essere utilizzato come strumento per stabilire la diagnosi di glioma di grado elevato, ma va usato come aiuto per eseguire la resezione in massima sicurezza. In letteratura sono stati riportati alcuni casi di fluorescenza in cellule di glioma non di grado elevato. In caso di fluorescenza evidente durante l'intervento chirurgico per un sospetto glioma di grado elevato, la diagnosi differenziale comprendeva: infiammazione, infezione/ascesso fungino o batterico, tessuto necrotico, sclerosi multipla e malattia neurodegenerativa demielinizzante (La Rocca et al., 2020*).

L'RCP sarà aggiornato nel paragrafo 4.2 (posologia) in conformità con l'attuale foglio illustrativo:

Se l'intervento chirurgico viene rimandato di oltre 12 ore, deve essere riprogrammato per il giorno successivo o più tardi. Si può assumere un'altra dose di questo medicinale 2 – 4 ore prima dell'anestesia.

Al paragrafo 4.4 (avvertenze, precauzioni) dell'RCP verrà aggiunto quanto segue:

L'uso di 5-ALA per la visualizzazione intraoperatoria del glioma maligno può portare a risultati falsi negativi e falsi positivi. Il tessuto non fluorescente nel campo chirurgico non esclude la presenza di tumore in pazienti con glioma. Per contro, è possibile vedere della fluorescenza in aree di tessuto cerebrale anormale (come astrociti reattivi, cellule atipiche), tessuto necrotico, infiammazione, infezioni (come infezioni e ascessi fungini o batterici), linfoma del SNC o metastasi provocate da altri tipi di tumore.

Il rapporto beneficio-rischio di Gliolan rimane positivo.

L'obbligo dei neurochirurghi di frequentare un corso di formazione prima dell'uso di Gliolan rimane invariato.

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Riferimento_

* La Rocca G, Sabatino G, Menna G, Altieri R, Ius T, Marchese E, et al. 5-Aminolevulinic Acid False Positives in Cerebral Neuro-Oncology: Not All That Is Fluorescent Is Tumor. A Case-Based Update and Literature Review. *World Neurosurg.* 2020;137:187-193. PMID: 32058110

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.