

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **METVIX^{MC}**

crème topique d'aminolévulinate méthylique
168 mg/g
(sous forme de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique)

Agent antinéoplasique

Galderma Canada Inc.
105, promenade Commerce Valley Ouest
Bureau 300
Thornhill, Ontario
L3T 7W3

Date de préparation :
26 février 2009

Numéro de contrôle de la présentation : 110853

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	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
SURDOSAGE.....	5
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	5
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	5
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	5
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	5
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	5
ESSAIS CLINIQUES	5
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	5
MICROBIOLOGIE.....	5
TOXICOLOGIE	5
RÉFÉRENCES	5
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	5

METVIX^{MC}

crème topique d'aminolévulinate méthylique

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
Topique	Crème, 168 mg/g d'aminolévulinate méthylique (sous forme de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique)	Huile d'arachide, huile d'amande raffinée <i>Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Metvix^{MC}, en combinaison avec une thérapie par lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm à l'aide de la lampe Aktilite CL 128, est indiqué pour :

- le traitement des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées sur le visage et le cuir chevelu lorsque les autres thérapies sont considérées comme moins adaptées.
- le traitement du carcinome basocellulaire superficiel primitif en dehors de la zone H du visage (c.-à-d. les oreilles, le nez) lorsque les autres thérapies sont jugées moins adaptées. Les lésions doivent avoir été confirmées préalablement par biopsie.

Ce produit doit être administré dans le cabinet du médecin, par un médecin expérimenté seulement. Le médecin doit appliquer Metvix avec précaution pour éviter tout contact cutané par inadvertance (voir Mises en garde et Précautions).

Gériatrie (> 65 ans) : Globalement, on n'a pas observé de différence relativement à l'innocuité et à l'efficacité entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes.

Pédiatrie : Il n'est pas recommandé d'utiliser Metvix chez les enfants (voir Mises en garde et Précautions).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'acide aminolévulinique ou à toute composante de la préparation (y compris l'huile d'arachide et l'huile d'amande) ou du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.
- Photosensibilité cutanée, porphyrie ou allergies connues aux porphyrines.
- Carcinome basocellulaire sclérodermiforme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Metvix est destiné à l'usage topique. Ne pas appliquer sur les yeux ni sur les muqueuses.
- Ce produit ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans la thérapie photodynamique (PDT).
- Le médecin qui applique Metvix doit prendre soin d'éviter tout contact cutané par inadvertance (voir la section ci-dessous Sensibilité/résistance).
- Les patients présentant un carcinome basocellulaire superficiel (CBCs) qui reçoivent Metvix dans le cadre d'une PDT doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour la zone traitée, car ce traitement est en général moins efficace que la chirurgie.
- L'efficacité à long terme de la PDT par Metvix avec la lampe Aktilite CL128 pour le traitement du CBCs n'a pas été établie. Les données issues d'études effectuées avec une lampe différente ont montré que le taux de réponse complète des lésions de CBCs était semblable à celui observé avec la lampe Aktilite CL128 à 12 mois, mais n'était que de 29 à 60 % 60 mois après le traitement.

Généralités

Application de la crème Metvix : Pendant la période entre l'application de Metvix et l'exposition à la lumière rouge, la zone traitée deviendra photosensible. Après l'application de Metvix, les patients doivent éviter l'exposition des zones traitées photosensibles à la lumière du soleil ou à une lumière intérieure vive (p. ex. lampes d'examen, lampes de salle d'opération, lits de bronzage, ou lumières proches) durant la période précédant le traitement à la lumière rouge. L'exposition à la lumière peut donner lieu à une sensation de picotement ou de brûlure et causer un érythème ou un œdème au niveau des lésions. Avant l'exposition au soleil, les patients doivent donc protéger du soleil les lésions traitées en portant un chapeau à larges bords, des vêtements protecteurs ou autres pièces vestimentaires en tissu opaque. Les écrans solaires ne protégeront pas contre les réactions de photosensibilité causées par la lumière visible. Le patient doit protéger la zone traitée du froid extrême en portant des vêtements adéquats ou en restant à l'intérieur entre l'application de Metvix et la thérapie photodynamique.

Après la séance d'illumination, il convient de garder la zone traitée couverte et à l'abri de la lumière pendant au moins 48 heures.

Étant donné que la peau peut devenir photosensible, Metvix doit être appliqué par un médecin expérimenté sur la lésion cutanée et sur une marge de 5 mm autour de la lésion. Il faut s'attendre à ce que le traitement provoque des rougeurs, un gonflement, une sensation de brûlure et un picotement; toutefois, si ces symptômes s'aggravent et persistent plus de trois semaines, le patient doit communiquer avec son médecin.

Précautions concernant la photosensibilité et le dispositif : Le patient, l'opérateur et les autres personnes présentes pendant le traitement à la lumière rouge doivent porter des lunettes de protection qui bloquent suffisamment la lumière rouge d'une longueur d'onde allant de 570 à 670 nm.

Si, pour une raison quelconque, le patient ne peut pas subir le traitement à la lumière rouge après l'application de Metvix, la crème doit être enlevée par rinçage, et le patient doit protéger la zone traitée du soleil ou de l'exposition prolongée à une lumière intense pendant deux jours. Il faut éviter une exposition de plus de quatre heures à Metvix.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section Toxicologie. Aucune étude à long terme visant à évaluer le potentiel cancérigène de Metvix n'a été menée.

Hématologie

Metvix n'a pas été testé chez les patients présentant des anomalies de la coagulation héréditaires ou acquises.

Sphère hépatobiliaire

Les résultats des études de toxicité de doses répétées ont indiqué que le foie était l'organe cible pour les doses intraveineuses élevées d'aminolévalinate méthylique chez le rat, mais l'examen des résultats des tests de la fonction hépatique provenant des essais de phase I chez l'humain n'a révélé aucun changement ne cadrant pas avec l'effet de la variation aléatoire.

Système immunitaire

Une étude menée parmi des transplantés immunodéprimés n'a fait ressortir aucun problème d'innocuité chez cette population, les événements indésirables étant semblables à ceux signalés dans les essais menés parmi des patients immunocompétents. Toutefois, l'efficacité de Metvix chez les patients immunodéprimés n'a pas été bien établie.

Ophtalmologie

On doit éviter d'appliquer Metvix sur les yeux ou les muqueuses.

Sensibilité/résistance

On a observé une sensibilisation de contact (allergénicité) chez 14-52 % des sujets exposés à Metvix à au moins quatre reprises (voir Toxicologie). Le médecin qui applique Metvix doit prendre garde d'éviter tout contact par inadvertance avec la peau. Il faut porter des gants en nitrile pour appliquer et enlever la crème. Les gants en vinyle et en latex n'assurent pas une protection suffisante lors de l'utilisation de ce produit.

Les excipients alcool cétostéarylique et huile d'arachide peuvent déclencher des réactions cutanées locales comme un eczéma de contact dans de rares cas, tandis que le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent parfois provoquer des réactions allergiques.

Fonction sexuelle/reproduction

On n'a pas exploré l'effet de la PDT avec Metvix sur la fonction sexuelle et la reproduction.

Peau

L'innocuité et l'efficacité de Metvix n'ont pas été établies chez les patients atteints de porphyrie ou de lésions pigmentées ou très infiltrantes. Les lésions de kératose actinique épaisses (hyperkératosiques) ne doivent pas être traitées par Metvix.

Voir ci-dessus dans « Généralités » les précautions concernant les réactions de photosensibilité.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'aminolévulinate méthylique par voie intraveineuse s'est révélé tératogène à forte dose chez le lapin (voir Toxicologie). On ne sait pas si Metvix peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de reproduction.

Le traitement par Metvix n'est pas recommandé pendant la grossesse. Metvix sera administré à la femme enceinte seulement si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques.

Femmes qui allaitent : On ne connaît pas la quantité d'aminolévulinate méthylique excrété dans le lait maternel après administration topique de Metvix. En l'absence d'études cliniques et sachant que de nombreux médicaments passent dans le lait humain, il faut user de prudence lorsque Metvix est administré à une femme qui allaite.

Pédiatrie : La kératose actinique et le carcinome basocellulaire étant rarement observés chez les moins de 18 ans, on n'a par conséquent aucune expérience de l'utilisation de Metvix en PDT parmi cette population. Metvix n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables du médicament sont classés selon qu'ils surviennent au niveau de la zone traitée ou en dehors de celle-ci. Les effets indésirables courants du médicament signalés dans toutes les études sur Metvix-PDT étaient des réactions phototoxiques locales.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Études sur les kératoses actiniques : Un total de 231 sujets, chacun présentant 4 à 10 lésions de kératose actinique, ont été inclus dans deux essais cliniques à double insu, randomisés, contrôlés par excipient. Les sujets ont reçu une PDT avec soit la crème Metvix, soit la crème excipient à deux reprises, à une semaine d'intervalle. L'application de la crème, maintenue sous pansement occlusif pendant environ trois heures, a été suivie immédiatement d'une illumination avec la lampe Aktilite CL128 émettant une lumière rouge, à une dose de 37 J/cm².

Le Tableau 1-1 montre l'incidence et la sévérité des effets indésirables du médicament dans ces deux essais.

Tableau 1-1 : Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets présentant des kératoses actiniques dans les études 1 et 2 (population évaluable en regard de l'innocuité)

	PDT (Metvix + Aktilite) n = 126		PDT (excipient + Aktilite) n = 105	
	Tous les événements*	Effets sévères	Tous les événements*	Effets sévères
Tout effet indésirable sur la zone traitée	113 (90 %)	28 (22 %)	48 (46 %)	0 (0 %)
Sensation de brûlure/douleur/gêne cutanée	109 (86 %)	25 (20 %)	38 (36 %)	0 (0 %)
Érythème	80 (63 %)	7 (6 %)	11 (10 %)	0 (0 %)
Squames/croûtes/cloques/ulcérations	36 (29 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Prurit	28 (22 %)	0 (0 %)	8 (8 %)	0 (0 %)
Œdème cutané ou palpébral	23 (18 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Exfoliation de la peau	17 (14 %)	4 (3 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Sensation cutanée de chaleur	5 (4 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)
Écoulement au site d'application	3 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hémorragie cutanée	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Tiraillement de la peau	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hyperpigmentation de la peau	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Effet indésirable en dehors de la zone traitée	13 (10 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Céphalées	3 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* Légers, modérés ou sévères

Les effets indésirables les plus courants étaient attribuables aux réactions de phototoxicité au niveau de la zone traitée.

Effets indésirables moins courants observés dans les études cliniques sur les kératoses actiniques (< 1 %) :

Troubles oculaires : douleur oculaire, larmoiement

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons

Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention : contusions

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose

Étude sur le carcinome basocellulaire superficiel : Un total de 234 sujets ont été sélectionnés dont 196 ont été inclus dans l'étude pivot sur le carcinome basocellulaire superficiel. On a relevé un pourcentage et un nombre plus élevés d'événements indésirables reliés au traitement dans le groupe Metvix (37 %; 65) que dans le groupe chirurgie (14,6 %; 21). Les événements indésirables, d'ordre dermatologique pour la plupart, étaient plus fréquents dans le groupe Metvix (34 %; 61) que dans le groupe chirurgie (7,3 %; 8). Ces événements indésirables sont résumés au Tableau 1-2.

Tableau 1-2 : Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets dans l'étude sur le carcinome basocellulaire superficiel (population évaluable en regard de l'innocuité)

		Metvix (n = 100)		Chirurgie (n = 96)		
		Léger	Modéré	Léger	Modéré	Sévère
TOUT ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE		26 (26,0 %)	11 (11 %)	10 (10,4 %)	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Douleur	1 (1 %)	1 (1 %)	-	-	1 (1,0 %)
INFECTIONS ET INFESTATIONS	TOUS	1 (1 %)	-	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
	Infection au site d'application	1 (1 %)	-	-	-	-
	Infection de la plaie	-	-	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON PRÉCISÉS (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES)	Carcinome basocellulaire	-	1 (1 %)	-	-	-
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	Céphalées	1 (1 %)	-	-	-	-
TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ	TOUS	24 (24 %)	9 (9 %)	5 (5,2 %)	1 (1,0 %)	-
	Milium	2 (2 %)	-	-	-	-
	Réaction de photosensibilité	22 (22 %)	9 (9 %)	-	-	-
	Hyperpigmentation de la peau	-	1 (1 %)	-	-	-
	Érythème	-	-	3 (3,1 %)	-	-
	Cicatrice chéloïde	-	-	1 (1,0 %)	-	-
	Douleur cutanée	-	-	-	1 (1,0 %)	-
	Prurit	-	-	1 (1,0 %)	-	-
	Cicatrice	-	-	1 (1,0 %)	-	-
BLESSURES, INTOXICATION ET COMPLICATIONS LIÉES À L'INTERVENTION	TOUS	-	-	4 (4,2 %)	1 (1,0 %)	-
	Douleur postérieure à l'intervention	-	-	2 (2,1 %)	1 (1,0 %)	-
	Lâchage de suture	-	-	2 (2,1 %)	-	-
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR	Douleur à l'épaule	-	-	1 (1,0 %)	-	-
ACTES CHIRURGICAUX ET MÉDICAUX	TOUS	-	-	2 (2,1 %)	-	-
	Excision des lésions cutanées	-	-	1 (1,0 %)	-	-
	Insertion de suture	-	-	1 (1,0 %)	-	-

Relié(s) = lien possible, probable ou certain

Les événements indésirables reliés le plus couramment signalés étaient attendus : réaction de photosensibilité pour Metvix (31 %; 57) et infection de la plaie pour l'intervention chirurgicale (5,2 %; 5). Un sujet (1,7 %) soumis à la chirurgie a signalé des effets indésirables sévères. Dans le groupe soumis à la PDT, la majorité des événements indésirables étaient de faible intensité.

Anomalies hématologiques et biologiques

On n'a observé aucune anomalie attribuable au traitement photodynamique par Metvix. Les résultats des études de toxicité chronique ont indiqué que le foie était l'organe cible pour les doses intraveineuses élevées d'aminolévulinate méthylique chez le rat, mais l'examen des résultats des tests de la fonction hépatique provenant des essais de phase I chez l'humain n'a révélé aucun changement ne cadrant pas avec l'effet de la variation aléatoire.

Effets indésirables du médicament survenus lors d'autres études cliniques

Par ailleurs, des cas de parathésie, d'urticaire, d'éruption cutanée, d'hypopigmentation de la peau, d'éruption sudorale et de fatigue ont été signalés au cours des études de phase III, dans lesquelles l'illumination a été effectuée avec une lampe différente (CureLight 01). On a également rapporté des cas isolés de cicatrices dans une étude de détermination posologique, où on a utilisé la lampe CureLight; la relation avec le traitement a été jugée incertaine.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des études de pharmacovigilance

Des cas d'eczéma au site d'application, de dermatite de contact allergique et d'urticaire ont été décrits dans les rapports de surveillance après commercialisation. La plupart des réactions étaient localisées à la zone traitée et n'étaient pas sévères; dans certains cas, l'érythème et l'œdème étaient plus étendus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude n'a été effectuée en vue de déterminer si Metvix interagit avec d'autres médicaments, y compris les anesthésiques locaux. Il est possible que l'utilisation concomitante d'autres agents photosensibilisants connus amplifie les réactions de photosensibilité à Metvix.

La population traitée se compose surtout de personnes âgées qui prennent plusieurs autres médicaments par voie générale; aucun signe d'interaction entre Metvix et ces médicaments n'a été observé.

Interactions médicament-médicament

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

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ce produit ne doit pas être appliqué par les patients ni par un personnel médical non qualifié; ce produit n'est donc distribué qu'aux médecins.

Posologie recommandée et modification posologique

Kératose actinique : Pour le traitement des lésions de kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées sur le visage et le cuir chevelu, une séance de PDT avec Metvix doit être effectuée, suivie d'une seconde séance de traitement sept jours plus tard. Les lésions traitées doivent être évaluées après trois mois, et jusqu'à deux séances supplémentaires pourront être nécessaires. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance. L'association Metvix-PDT n'est pas recommandée pour le traitement des lésions hyperkératosiques de grade III. Un maximum de 2 g de Metvix par séance de traitement doit être appliqué.

Carcinome basocellulaire superficiel (en dehors de la zone H du visage) : Une séance de traitement Metvix-PDT doit être effectuée puis une seconde séance sept jours plus tard. Les lésions traitées seront évaluées au bout de trois mois, et si nécessaire, on prescrira deux séances de traitement supplémentaires à sept jours d'intervalle. Un maximum de 2 g de Metvix par séance de traitement doit être appliqué.

Dose oubliée

Si, pour une raison quelconque, le patient ne peut pas subir le traitement à la lumière rouge dans le délai prescrit de trois heures après l'application, la crème doit être enlevée par rinçage. Il faut demander au patient de protéger la zone traitée du soleil et d'éviter toute exposition prolongée aux rayonnements solaires ou à une lumière artificielle intense pendant deux jours.

Administration

Une séance de PDT avec Metvix comprend les étapes suivantes :

1) Préparer la lésion

Avant d'appliquer la crème Metvix, il faut préparer le site de la lésion en enlevant les squames et les croûtes à l'aide d'une curette dermique et en grattant légèrement la surface pour la rendre rugueuse (Fig. 1 et Fig. 2) afin de favoriser une meilleure pénétration de la crème et de la lumière dans toutes les parties de la lésion.

Figure 1

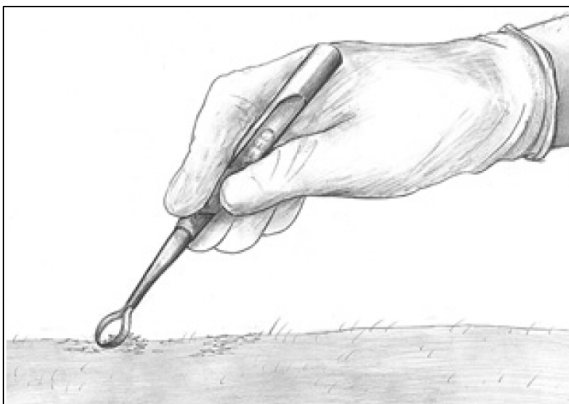


Figure 2



2) Appliquer Metvix

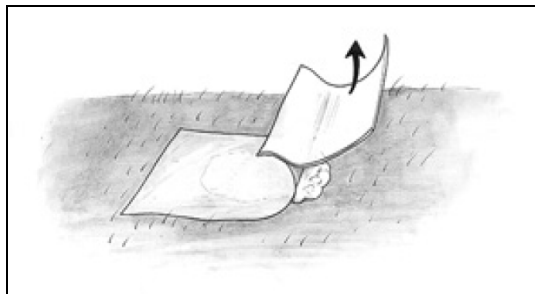
Il faut porter exclusivement des gants en nitrile pendant cette étape et les suivantes et prendre les précautions universelles. Les gants en vinyle et en latex n'apportent pas une protection adéquate lorsqu'on utilise ce produit.

À l'aide d'une spatule, appliquer une couche de Metvix d'environ 1 mm d'épaisseur sur la lésion et sur une marge de 5 mm de peau saine au pourtour de la lésion. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance de traitement. Chaque champ d'irradiation doit être limité à la dimension du champ lumineux de la lampe.

3) Recouvrir la lésion

La zone sur laquelle la crème a été appliquée devra ensuite être recouverte d'un pansement occlusif non absorbant (Fig. 3). Après l'application de la crème, les patients doivent éviter l'exposition des zones traitées au soleil ou à une lumière intérieure intense (c.-à-d. lampes d'examen, lampes de salle d'opération, lits de bronzage ou lumières proches) avant le traitement à la lumière rouge. L'exposition à d'autres sources lumineuses peut entraîner une sensation de picotement ou de brûlure et provoquer un érythème ou un œdème des lésions. Les patients doivent protéger les zones traitées du soleil en portant un chapeau à larges bords, des vêtements protecteurs ou autres pièces vestimentaires en tissu opaque. Les écrans solaires ne protégeront pas contre les réactions de photosensibilité causées par la lumière visible. On n'a pas déterminé si la transpiration peut étendre Metvix en dehors de la zone traitée, aux yeux ou à la peau environnante. Le patient doit protéger la zone traitée du froid extrême en portant des vêtements adéquats ou en restant à l'intérieur entre l'application de Metvix et la photothérapie.

Figure 3



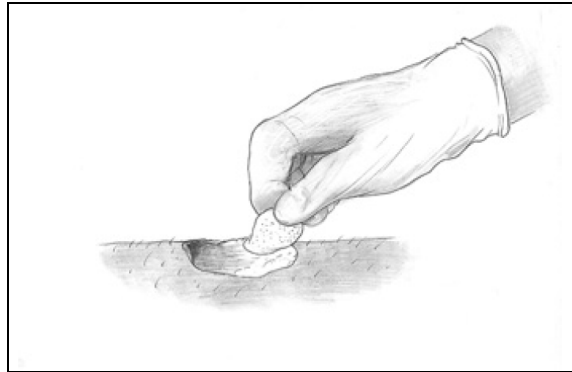
4) Attendre trois heures (au moins 2,5 heures, mais pas plus de quatre heures) (voir Mises en garde et Précautions)

La crème Metvix ne doit pas être laissée en place plus longtemps que la durée recommandée. Si la PDT ne peut pas être effectuée sur le patient après l'application de Metvix, il y a lieu d'enlever la crème à l'aide d'une compresse de gaze et de sérum physiologique et de protéger les zones traitées contre la lumière directe du soleil et l'exposition prolongée à une lumière intense pendant deux jours.

5) Enlever le pansement et nettoyer la crème résiduelle

Après avoir enlevé le pansement occlusif, il faut nettoyer la zone avec une compresse de gaze et du sérum physiologique (Fig. 4). Le port de gants en nitrile est de rigueur.

Figure 4



6) Procéder à l'illumination (voir Mises en garde et Précautions)

Il est important de s'assurer que la dose correcte de lumière est administrée. L'intensité de la lumière à la surface de la lésion ne doit pas dépasser 200 mW/cm^2 . Le patient et l'opérateur doivent se conformer aux consignes de sécurité et aux précautions fournies avec la lampe et porter des lunettes protectrices pendant l'illumination. La lampe doit être positionnée avec soin afin que la dose délivrée soit exacte, et immédiatement après, la lésion doit être exposée à la lumière rouge à 630 nm pour une dose lumineuse totale de 37 J/cm^2 (Fig. 5).

Figure 5



Il convient d'avertir les patients qu'une sensation passagère de picotement ou de brûlure sur les zones de lésions cibles peut survenir durant la période d'exposition à la lumière. Il n'est pas nécessaire de protéger la peau saine entourant les lésions pendant l'exposition.

Si le traitement par lumière rouge est interrompu ou arrêté pour une raison quelconque, il doit être recommencé. Metvix a été conçu pour être utilisé uniquement avec la lampe approuvée : Aktelite CL 128. L'utilisation de Metvix sans traitement subséquent à la lumière rouge n'est pas recommandée.

SURDOSAGE

Metvix : Aucun cas de surdosage par Metvix n'a pas été signalé dans les essais cliniques ou dans les rapports de surveillance après commercialisation. Le surdosage est peu probable en clinique en raison de la nature du traitement administré directement par un médecin.

Aucun incident d'ingestion orale de Metvix n'a été signalé. Dans le cas improbable où le médicament est ingéré, une surveillance et des soins de soutien sont recommandés. L'aminolévulinate méthylique a une faible toxicité aiguë, orale et intraveineuse, chez la souris et le rat; la dose létale minimale aiguë par voie orale était de plus de 2000 mg/kg.

Lumière rouge : Il n'existe aucune information sur une surdose de lumière rouge suivant l'application de Metvix. En cas de surexposition à la lumière rouge et de brûlure de la peau, il faut traiter le patient conformément à la pratique standard pour le traitement des brûlures cutanées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La photosensibilisation résulte de la conversion métabolique de l'aminolévulinate méthylique (précurseur du médicament) en porphyrines photoactives (PAP) qui s'accumulent dans les lésions cutanées où Metvix a été appliqué. Lorsqu'elles sont exposées à une lumière d'une énergie et d'une longueur d'onde appropriées, les porphyrines photoactives accumulées produisent une réaction photodynamique, qui déclenche un mécanisme cytotoxique dépendant de l'oxygène. L'absorption de la lumière provoque un état d'excitation des molécules de porphyrine, et le transfert de spin subséquent des porphyrines photoactives à l'oxygène moléculaire produit de l'oxygène singulet, qui peut ensuite réagir pour former des radicaux superoxydes et hydroxyles. La photosensibilisation des lésions avec Metvix, couplée à l'illumination avec la lampe Aktelite CL 128 (lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm) à 37 J/cm², est le fondement de la thérapie photodynamique par Metvix (PDT).

Pharmacodynamique

Voir Mode d'action ci-dessus.

Pharmacocinétique

Absorption : On a étudié l'absorption dermique *in vitro* d'aminolévulinate méthylique radiomarké appliqué sur la peau de cadavre humain. Après 24 heures, l'absorption cumulative moyenne par la peau humaine était de 0,26 % de la dose administrée. Un dépôt cutané contenant 4,9 % de la dose s'est formé. Aucune étude correspondante sur la peau humaine lésée (atteinte semblable à la kératose actinique, au CBC superficiel, aux surfaces rendues rugueuses ou en l'absence de couche cornée) n'a été menée.

Il n'existe aucune information sur la pharmacocinétique de l'aminolévulinate méthylique dans le sérum humain en raison de l'instabilité du médicament dans le sérum.

Métabolisme, distribution et élimination : Chez l'humain, la voie métabolique par laquelle les porphyrines photoactives sont produites à partir de l'aminolévulinate méthylique n'a pas été entièrement élucidée.

Chez l'humain, les taux de porphyrines photoactives dans la peau ont été indirectement déterminés par une méthode semi-quantitative mesurant la fluorescence cutanée après application d'aminolévulinate méthylique. On a démontré qu'il y avait une accumulation plus élevée de porphyrines photoactives dans les lésions que dans la peau normale après application topique d'aminolévulinate méthylique.

Après application d'aminolévulinate méthylique sur la peau de sujets humains pendant trois heures, l'illumination subséquente par un spectre étroit de lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm et une dose lumineuse totale de 37 J/cm² a réduit la fluorescence des lésions cutanées, la ramenant près de la valeur préthérapeutique, immédiatement après l'illumination, mais n'a pas donné lieu au photoblanchiment complet. Par la suite, une augmentation de la fluorescence deux heures après l'illumination a été observée. Le photoblanchiment complet a été observé 24 heures après l'illumination.

Populations et conditions particulières

La pharmacocinétique de l'aminolévulinate méthylique n'a pas été étudiée en présence d'une insuffisance hépatique ou d'une insuffisance rénale. Les effets sur l'organisme entier sont considérés négligeables en raison de l'accumulation sélective du composé dans les lésions par comparaison avec la peau normale et étant donné que l'absorption systémique est en général minimale après administration topique (voir Effets indésirables).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

Durée de conservation : 18 mois.

Utiliser le contenu dans un délai d'une semaine après l'ouverture. Le produit ne doit pas être utilisé après 24 heures sans réfrigération.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On a observé un sensibilisation de contact (allergénicité) avec l'utilisation de Metvix (voir Effets indésirables et Essais cliniques). Les personnes qui manipulent Metvix doivent prendre des précautions pour éviter tout contact par inadvertance avec la peau. Il faut porter des gants en nitrile lorsqu'on applique et enlève la crème. Les gants en vinyle et en latex n'apportent pas une protection suffisante lorsqu'on utilise ce produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Metvix est une émulsion huile dans eau. Metvix contient du chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique équivalent à 168 mg/g d'aminolévulinate méthylique.

Il contient aussi du monostéarate de glycéryle, de l'alcool cétostéarylique, du stéarate polyoxyéthylénique, du cholestérol et de l'alcool oléylique comme agents émulsifiants. Les autres ingrédients sont les suivants : glycérol, paraffine blanche molle, myristate d'isopropyle, huile d'arachide, huile d'amande raffinée comme émoullients, édétate disodique comme agent chélateur, parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle comme agents de conservation, et eau purifiée.

Metvix est conditionné en tube d'aluminium de 2 grammes scellé par une membrane en aluminium et fermé par un bouchon à vis.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

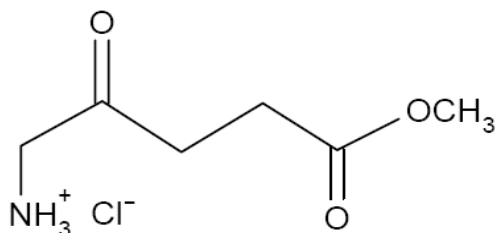
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique

Noms chimiques : chlorhydrate de méthyl-5-aminolévulinate
chlorhydrate de méthylester d'acide 5-aminolévulinique
chlorhydrate de méthylester d'acide 5-amino-4-oxopentanoïque
chlorhydrate de 5-amino-4-oxopentanoate de méthyle
chlorhydrate de 5-amino-4-oxovaléroate de méthyle
chlorhydrate de méthylester d'acide 5-amino-4-oxovalérique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_{11}NO_3 \cdot HCl$ 181,62

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique est une poudre de couleur blanche à jaune pâle qui est facilement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'éthanol, et pratiquement insoluble dans la plupart des solvants organiques. Le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique est un acide faible; $pK_a = 8,1$.

ESSAIS CLINIQUES

A. KÉRATOSE ACTINIQUE

L'efficacité et l'innocuité de Metvix, dans le cadre d'une PDT avec la lampe Aktelite, ont été évaluées dans deux études pivot de phase III multicentriques randomisées, à double insu, contrôlées par excipient et à groupes parallèles (PC T404/05 et PC T405/05). Les deux études totalisaient 106 patients présentant 781 lésions de kératoses actiniques (avec une moyenne de sept lésions par patient).

Avant administration de la crème Metvix ou de la crème excipient, la lésion a été préparée de façon à favoriser la pénétration de la crème et de la lumière dans toutes les parties de la lésion. Les squames et les croûtes ont été enlevées avec une petite curette dermique et la surface de la lésion a été grattée en douceur afin de la rendre rugueuse.

Pour toutes les lésions, une couche épaisse (approximativement 1 mm) de la crème à l'étude a été appliquée directement sur la lésion et sur une bande de 5 mm de tissu environnant, soit avec une spatule, soit en pressant le pansement sur la crème. La quantité de crème utilisée dépendait de la taille de la lésion. Un pansement occlusif a été utilisé pour couvrir la zone d'application de la crème à l'étude. Les bords du pansement ont été lissés pour assurer l'adhésion. Au bout de trois heures, le pansement a été enlevé et la crème résiduelle a été essuyée en douceur.

La peau traitée a été illuminée avec une lumière rouge de 630 nm à la dose recommandée de 37 J/cm² (Aktilite CL128). Une seconde séance de traitement a été effectuée sept jours plus tard.

1. Études contrôlées par placebo

Données démographiques des études et modèle des essais

Les études PC T404/05 et PC T405/05 étaient des essais de phase III randomisés, à double insu contrôlés par placebo, à groupes parallèles, conçus pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la PDT par Metvix pour le traitement de la kératose actinique. Au total, 211 sujets randomisés présentant en tout 1555 kératoses actiniques non hyperkératosiques ont été étudiés. Tous les patients dans les deux études étaient de race blanche. Le sexe, l'âge et le type de peau étaient semblables dans les deux études et étaient bien équilibrés dans les groupes traités au sein de chaque étude. Les autres caractéristiques démographiques figurent au Tableau 2-1.

Le taux de réponse complète des sujets a été évalué trois mois après le dernier traitement. La réponse complète clinique de la lésion a été définie comme la disparition complète d'une lésion à l'inspection visuelle et à la palpation. Si toutes les lésions traitées chez un même sujet étaient en réponse complète clinique trois mois après le traitement, le sujet était évalué comme « répondeur complet ».

Tableau 2-1 : Données démographiques des patients dans les études contrôlées par placebo sur la kératose actinique

	Étude PC T404/05 (Étude 1)			Étude PC T405/05 (Étude 2)			Global		
	Metvix-PDT n = 49	Excipient-PDT n = 47	Total n = 96	Metvix-PDT n = 57	Excipient-PDT n = 58	Total n = 115	Metvix-PDT n = 106	Excipient-PDT n = 105	Total n = 211
Sexe n (%)									
masculin	42 (86)	37 (79)	79 (82)	46 (81)	45 (78)	91 (79)	88 (83)	82 (78)	170 (81)
féminin	7 (14)	10 (21)	17 (18)	11 (19)	13 (22)	24 (21)	18 (17)	23 (22)	41 (19)
Âge (ans)									
moyenne (ET)	66,1 (10,2)	66,7 (9,2)	66,4 (9,7)	69,5 (9,0)	67,0 (10,4)	68,2 (9,8)	67,9 (9,7)	66,8 (9,8)	67,4 (9,7)
fourchette	43 – 86	48 – 89	43 – 89	47 – 88	41 – 90	41 – 90	43 – 88	41 – 90	41 – 90
Nombre (%) de patients ≤ 65 et > 65 ans									
≤ 65 ans	21 (43)	22 (47)	43 (45)	13 (23)	28 (48)	41 (36)	34 (32)	50 (48)	84 (40)
> 65 ans	28 (57)	25 (53)	53 (55)	44 (77)	30 (52)	74 (64)	72 (68)	55 (52)	127 (60)
Nombre (%) de patients avec chaque type de peau									
I	12 (24)	10 (21)	22 (23)	10 (18)	12 (21)	22 (19)	22 (21)	22 (21)	44 (21)
II	22 (45)	26 (55)	48 (50)	28 (49)	23 (40)	51 (44)	50 (47)	49 (47)	99 (47)
III	12 (24)	10 (21)	22 (23)	13 (23)	18 (31)	31 (27)	25 (24)	28 (27)	53 (25)
IV	3 (6)	1 (2)	4 (4)	6 (11)	5 (9)	11 (10)	9 (8)	6 (6)	15 (7)

Résultats des études

Le Tableau 2-2 montre le nombre et le pourcentage de réponses complètes chez les patients. Dans toutes les études, la PDT avec Metvix s'est révélée clairement supérieure à la PDT avec l'excipient à ce chapitre ($p < 0,0001$).

Tableau 2-2 : Réponses complètes – Études contrôlées par placebo

	Étude 1		Étude 2	
	Metvix-PDT n = 49	Excipient-PDT n = 47	Metvix-PDT n = 57	Excipient-PDT n = 58
Réponses complètes				
Nombre	29	7	39	4
Pourcentage	59,2 %	14,9 %	68,4 %	6,9 %

Le Tableau 2-3 montre les taux de réponse complète des lésions. Dans toutes les études sur la PDT, les taux de réponse complète ont été plus élevés avec Metvix qu'avec l'excipient.

Tableau 2-3 : Réponse complète des lésions dans les études contrôlées par placebo

		Étude 1		Étude 2	
		Metvix-PDT n = 363	Excipient-PDT n = 360	Metvix-PDT n = 418	Excipient-PDT n = 414
Lésions avec réponse complète		313 (86 %) [†]	188 (52 %)	348 (83 %) [†]	119 (29 %)
Grade 1		259	267	182*	161
Visage	Total	191	201	99	88
	RC	167 (87 %)	121 (60 %)	90 (91 %)	33 (38 %)
Cuir chevelu	Total	68	66	76	73
	RC	63 (93 %)	29 (44 %)	66 (87 %)	31 (42 %)
Grade 2		104	93	236*	253
Visage	Total	76	68	119	157
	RC	65 (86 %)	29 (43 %)	103 (87 %)	35 (22 %)
Cuir chevelu	Total	28	25	115	96
	RC	18 (64 %)	9 (36 %)	89 (77 %)	20 (21 %)

[†] $p < 0,0001$

* Les sujets retenus au départ de l'étude 2 incluaient un patient du groupe Metvix-PDT présentant neuf lésions sur les mains, soit sept lésions de grade 1 (4 % de toutes les lésions de grade 1 dans ce groupe) et deux lésions de grade 2 (1 % de toutes les lésions de grade 2). Ces lésions sont comprises dans le nombre global de lésions de grades 1 et 2.

RC = réponse complète

Il n'y a eu aucune différence entre les taux de réponse à Metvix-PDT pour les lésions de grade 1 sur le visage et le cuir chevelu (taux de RC de 89 et 90 % respectivement). Pour les lésions de grade 2, les taux correspondants de RC ont été de 86 et 75 % respectivement.

2. Études contrôlées par comparateur actif

Les études contrôlées par comparateur actif qui ont été menées étaient essentiellement conçues pour recueillir des données sur l'innocuité. Aucune donnée sur l'efficacité n'est donc présentée pour les études contrôlées par comparateur actif.

B. CARCINOME BASOCELLULAIRE SUPERFICIEL

Données démographiques des études et modèle des essais

Une étude pivot de phase III incluant des patients présentant un carcinome basocellulaire (CBC) superficiel primitif en dehors de la zone H du visage a été menée (Étude 29040). Dans cette étude, les taux de réponse chez 100 patients traités par PDT (Metvix + Aktelite CL128) ont été comparés à ceux observés chez 96 patients soumis à une excision chirurgicale.

Au total 196 sujets ont été inclus dans les 27 centres, dont 66 (33,7 %) étaient de sexe féminin et 130 (66,3 %) de sexe masculin. L'âge moyen était de 63,8 ans (fourchette de 31 à 92 ans). Tous les sujets étaient de race blanche. Sur les 196 sujets formant la population retenue au départ

(ITT) et évaluable en regard de l'innocuité, 100 ont été assignés à la PDT par Metvix et 96 à la chirurgie. Il n'y avait aucune différence notable entre les groupes traités quant aux caractéristiques démographiques (voir Tableau 2-4). Vingt-trois sujets (11,7 %) ont abandonné l'étude et 14 autres (7,1 %) ont été exclus de l'analyse per protocole (PP). La population conforme au protocole comprenait 96 sujets assignés à Metvix et 86 sujets assignés à la chirurgie.

Tableau 2-4 : Données démographiques des patients pour l'étude sur le carcinome basocellulaire superficiel (patients retenus au départ)

		Metvix	Chirurgie	TOTAL
Sexe	n	100 (100 %)	96 (100 %)	196 (100 %)
	masculin	64 (64,0 %)	66 (68,8 %)	130 (66,3 %)
	féminin	36 (36,0 %)	30 (31,3 %)	66 (33,7 %)
Âge (ans)	n	100	96	196
	moyenne ± ET	64,5 ± 12,7	63,1 ± 13,9	63,8 ± 13,3
	médiane	68,5	66,5	67
	(min., max.)	(33,85)	(31,92)	(31,92)
Race	n	100 (100 %)	96 (100 %)	196 (100 %)
	blanche	100 (100,0 %)	96 (100,0 %)	196 (100,0 %)
Diamètre des lésions (mm)	n	100	94	
	moyenne ± ET	12,5 ± 3,7	12,6 ± 3,7	
Nombre de lésions par patient	n	100	96	
	médiane	1,0	1,0	
Répartition des lésions	01	79 (79 %)	77 (80,2 %)	
	02	11 (11 %)	8 (8,3 %)	
	03	7 (7 %)	7 (7,3 %)	
	04	2 (2 %)	2 (2,1 %)	
	05	1 (1 %)	2 (2,1 %)	

n = nombre de sujets évaluable
ET = écart type

Le critère d'efficacité primaire était la réduction en pourcentage du nombre de lésions par sujet trois mois après le dernier traitement. La réponse a été définie comme étant complète (RC) s'il y avait disparition complète de la lésion, ou partielle (RP) si la lésion n'avait pas complètement disparu.

Les critères d'efficacité secondaire étaient les suivants :

- Résultat esthétique, évalué par l'investigateur 3, 6 et 12 mois après le dernier traitement.
- Réduction en pourcentage du nombre de lésions par sujet 6 et 12 mois après le dernier traitement.

Les modalités de préparation de la lésion, d'application de Metvix et d'illumination étaient semblables à celles employées dans les essais sur les kératoses actiniques, décrites dans la

monographie, et ont été exécutées de façon standardisée dans les trois études. Les paramètres d'efficacité évalués étaient également semblables à ceux retenus dans les essais sur la kératose actinique.

Résultats des études

Trois mois après le dernier traitement, la réduction du nombre de lésions par sujet était de plus de 90 % dans les deux groupes traités dans le cas de la population conforme au protocole, soit 92 % avec l'association Metvix-PDT et 99 % avec la chirurgie. Les résultats pour les sujets retenus au départ (ITT) avec report de la dernière observation disponible sont presque identiques pour les deux groupes (87,4 % et 89,4 % respectivement). Les principaux résultats figurent au Tableau 2-5.

Tableau 2-5 : Réduction du nombre de lésions par sujet traité avec Metvix-PDT par comparaison avec la chirurgie 3 mois après le dernier traitement

Population	Réduction en pourcentage du nombre de lésions			
		Metvix-PDT	Chirurgie	IC à 95 %
PP	MC moyen ± erreur type	n = 96 92,2 ± 1,8	n = 86 99,2 ± 1,9	[- 12,1; - 1,9]
	moyenne ± ET	94,5 ± 21,1	99,4 ± 5,4	
ITT-LOCF	MC moyen ± erreur type	n = 100 87,4 ± 3,1	n = 96 89,4 ± 3,1	[- 10,6; 6,6]
	moyenne ± ET	90,8 ± 27,8	90,1 ± 29,6	

PP – population conforme au protocole
 ITT – population retenue au départ
 LOCF – report de la dernière observation disponible
 IC – intervalle de confiance
 MC – moindre carré
 ET – écart type

En ce qui concerne les paramètres secondaires, l'efficacité de la chirurgie a été supérieure à celle de Metvix-PDT à partir du mois 6 après le dernier traitement. Pour la population retenue au départ avec report de la dernière observation disponible (ITT-LOCF), la réduction moyenne du nombre de lésions par sujet était de 84 % dans le groupe Metvix-PDT contre 92 % dans le groupe chirurgie, 6 mois après le dernier traitement ($p = 0,043$) et 79 % contre 92 %, 12 mois après le dernier traitement ($p = 0,004$). En ce qui concerne les lésions ayant affiché une réponse complète à 3 mois, cette RC s'est maintenue à 12 mois dans respectivement 91 et 100 % des cas.

Les résultats esthétiques ont été évalués par l'investigateur pour chaque lésion qui avait répondu complètement d'après la présence des signes ou symptômes suivants : cicatrices, atrophie,

induration, rougeur ou changement de pigmentation. Trois et six mois après le dernier traitement, les résultats esthétiques dans le groupe Metvix-PDT étaient supérieurs à ceux du groupe chirurgie ($p < 0,001$); pour les détails, se reporter au Tableau 2-6. Douze mois après le dernier traitement, l'investigateur a évalué que les résultats esthétiques étaient supérieurs après la PDT par Metvix qu'après la chirurgie ($p < 0,001$), le taux de succès étant respectivement de 92,8 et 51,2 %. Douze mois après le dernier traitement, 64,7 % des lésions enregistraient d'excellents résultats esthétiques avec la PDT contre 18,8 % avec la chirurgie. Aucun résultat esthétique médiocre n'a été observé dans le groupe Metvix-PDT tandis que cinq résultats (4,8 %) ont été évalués comme médiocres pour le groupe chirurgie.

Tableau 2-6 : Résultat esthétique évalué par l'investigateur 3, 6 et 12 mois après le dernier traitement

		Metvix-PDT	Chirurgie	<i>p</i> (1)
Après 3 mois (cas observés)	n	92 (100,0 %)	87 (100,0 %)	< 0,001
	Succès	78 (84,8 %)	44 (50,6 %)	
	Échec	14 (15,2 %)	43 (49,4 %)	
Après 6 mois (cas observés)	n	88 (100,0 %)	87 (100,0 %)	< 0,001
	Succès	83 (94,3 %)	45 (51,7 %)	
	Échec	5 (5,7 %)	42 (48,3 %)	
Après 12 mois (cas observés)	n	83 (100,0 %)	86 (100,0 %)	< 0,001
	Succès	77 (92,8 %)	44 (51,2 %)	
	Échec	6 (7,2 %)	42 (48,8 %)	

(1) les valeurs *p* ont été obtenues à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par pseudo-centre en utilisant le score Ridit

Succès = excellent ou bon résultat esthétique
Échec = résultat esthétique moyen ou médiocre

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique : Le mode d'action de l'aminolévulinate méthylique a été démontré dans des études pharmacodynamiques menées sur des lignées de cellules tumorales *in vitro* et dans le modèle de peau normale de la souris athymique (*nude*) *in vivo* ainsi que dans la littérature scientifique. Après application topique d'aminolévulinate méthylique, les porphyrines s'accumulent à l'intérieur des cellules dans les lésions cutanées traitées. Les porphyrines intracellulaires (y compris la protoporphyrine IX) sont des composés photoactifs fluorescents qui, une fois activés par une source lumineuse en présence d'oxygène, donnent lieu à la formation d'oxygène singulet responsable de la destruction des compartiments cellulaires, en particulier les mitochondries. Cette réaction photochimique provoque une phototoxicité dans les cellules cibles exposées à la lumière.

Pharmacocinétique non clinique : La pénétration dermique de l'aminolévulinate méthylique a été étudiée *in vitro* sur des fragments de peau excisée chez le rat et l'être humain. L'utilisation d'aminolévulinate topique radiomarké en application topique chez le rat pendant 48 heures a

donné lieu à une absorption systémique de 13,1 % par la peau abrasée et de 6,4 % par la peau non abrasée. La fraction restante au site d'application chez le rat était de 6,3 % (peau abrasée) et de 8,4 % (peau non abrasée) après 24 heures d'exposition. Par contraste, l'absorption dermique *in vitro* d'aminolévulinate méthylique radiomarqué appliqué sur la peau de cadavre humain, mesurée par la technique des cellules de Franz, a montré qu'après 24 heures, l'absorption cumulative moyenne dans la peau humaine n'était que de 0,26 % de la dose administrée. Un dépôt cutané contenant 4,9 % de la dose s'est formé. Aucune étude correspondante sur la peau humaine lésée (atteinte semblable à la kératose actinique, au CBC superficiel, aux surfaces rendues rugueuses ou en l'absence de couche cornée) n'a été réalisée.

Pharmacologie clinique : La pharmacocinétique de la crème d'aminolévulinate méthylique après application topique chez l'humain *in vivo* a été explorée à l'aide de la fluorescence naturelle des porphyrines photoactives (PAP). La pénétration et l'accumulation d'aminolévulinate méthylique et de PAP dans les lésions et la peau normale des patients présentant une kératose actinique (KA) et un carcinome basocellulaire (CBC) ont été évaluées dans deux études cliniques. Dans une étude, la microscopie en fluorescence des lésions biopsiées a été effectuée et dans l'autre, la fluorescence de surface des lésions et de la peau saine traitée a été mesurée.

L'absorption dans la plupart des lésions a atteint un plateau en quelques heures. La profondeur et l'étendue de l'accumulation des porphyrines photoactives étaient les plus élevées avec la plus forte concentration testée (168 mg/g). Une durée d'application au-delà de 10 à 12 heures n'a guère fait de différence quant à la profondeur de pénétration de la fluorescence dans la lésion, mais elle accroît la fluorescence dans la peau normale adjacente. Il y avait des preuves nettes de la localisation sélective dans les lésions par rapport à la peau normale environnante. Les porphyrines photoactives accumulées semblent être retenues dans les lésions pendant de nombreuses heures après l'application de la crème, mais l'illumination subséquente avec une lumière incohérente d'une longueur d'onde de 570-670 nm pour une dose lumineuse totale de 75 J/cm² a donné lieu au photoblanchiment complet, les taux de porphyrines retournant aux taux d'avant le traitement. L'illumination à la lumière rouge avec un spectre étroit de 630 nm pour une dose lumineuse totale de 37 J/cm² a réduit la fluorescence des lésions cutanées, la ramenant près de la valeur préthérapeutique, immédiatement après l'illumination, mais n'a pas entraîné de photoblanchiment complet. Par la suite, une augmentation de la fluorescence deux heures après l'illumination a été observée. Le photoblanchiment complet a été observé 24 heures après l'illumination.

L'absorption systémique de l'aminolévulinate méthylique chez l'humain n'a pas été évaluée de façon appropriée. Aucun test spécifique n'a été effectué pour évaluer l'élimination dans les urines de l'aminolévulinate méthylique et de ses composés dérivés.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

A. Études spéciales de tolérance chez l'humain

Une étude sur l'effet irritant et sensibilisant cumulatif de Metvix a été menée chez 25 sujets en bonne santé. Des signes d'irritation cutanée légère ou modérée ont été observés chez 12 sujets après quatre jours d'exposition continue. Des applications de provocation sur des sites non testés précédemment, après une période d'induction de deux semaines, ont déclenché une sensibilisation de contact chez cinq sujets.

Une seconde étude sur le pouvoir allergisant à long terme de Metvix comprenant une épreuve de sensibilisation croisée avec l'acide aminolévulinique (ALA) a été effectuée chez 156 sujets en bonne santé. Metvix a été appliqué trois fois par semaine pendant trois semaines (neuf applications en tout) à des endroits différents du dos de volontaires en bonne santé. Après chaque application, la zone a été protégée par une cupule en aluminium Finn Chamber. Après la période de traitement continue de trois semaines et un intervalle de deux semaines sans autres applications, les sujets ont fait l'objet d'une provocation avec les crèmes Metvix, excipient de Metvix, ALA et excipient d'ALA pendant 48 heures. L'évaluation des réactions cutanées a été effectuée 48, 72 et 96 heures après le début de la provocation. Seulement 98 des 156 sujets testés ont été inclus dans la phase de provocation en raison d'une incidence élevée d'irritation locale sous forme d'érythème. Sur les 58 sujets qui ont fait l'objet d'une provocation avec la crème Metvix, 30 (52 %) ont manifesté une sensibilisation de contact. Sur les 98 sujets qui ont été provoqués avec l'ALA, seulement 2 (2 %) ont montré des réactions équivoques, les sujets restants ayant obtenu une réponse négative.

Le potentiel de sensibilisation a également été évalué par test épicutané chez 21 patients présentant des kératoses actiniques, préalablement traités avec Metvix-PDT à quatre reprises au moins. La crème Metvix (168 mg/g) et la crème excipient ont été appliquées à différents sites dans la région lombaire pendant 48 heures. Trois des 21 patients (14 %) ont affiché une sensibilisation de contact associée à des scores d'érythème ≥ 4 (érythème prononcé se disséminant à l'extérieur du timbre) ainsi qu'à l'apparition d'œdème, de vésicules, de papules et de peau vernissée.

Ces conditions artificiellement intenses ne sont pas représentatives de l'exposition clinique et jusqu'à présent, aucun cas de sensibilisation de contact n'a été relevé dans les essais cliniques et seulement quelques cas ont été décrits dans les rapports de surveillance après commercialisation (voir Effets indésirables).

B. Études de toxicité chez l'animal

Toxicité de doses uniques : Des études de toxicité de doses uniques chez le rat et la souris ont

été menées en utilisant deux voies différentes d'administration (Tableau 3-1). Aucune toxicité particulière n'a été observée après l'administration orale de 2000 mg/kg. Avec l'administration intraveineuse, il a été établi que la dose minimale létale aiguë d'aminolévulinate méthylique était aux alentours de 925 mg/kg chez la souris et de 1430-1500 mg/kg chez le rat.

Tableau 3-1 : Études de toxicité de doses uniques

Espèce	Voie d'administration	Forme posologique (excipient)	Doses (mg/kg)	Nombre d'animaux et sexe
Souris	Gavage oral	Crème (eau purifiée)	2000	1M, 1F (préliminaire) 5M, 5F (étude principale)
Rat	Gavage oral	Crème (eau purifiée)	2000	2F (préliminaire) 5M, 5F (étude principale)
Souris	i.v.	Crème (sérum physiologique)	585	2M
			700	2M
			840	2M
			925	5M
			1000	1M
			2000	1M, 1F
Rat	i.v.	Crème (sérum physiologique)	1000	1M
			1200	2M
			1430	2M
			1500 (étude principale)	5M
			2000	1M, 1F

Toxicité de doses multiples : Les études de toxicité de doses répétées réalisées chez le rat sont décrites au Tableau 3-2. La dose sans effet observable était > 250 mg/kg dans l'étude de sept jours et 200 mg/kg dans l'étude de 14 jours.

Tableau 3-2 : Études de toxicité de doses multiples

Espèce	Voie d'administration; schéma posologique	Forme posologique (excipient)	Doses (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux et sexe
Rat	i.v.; une fois par jour pendant 7 jours consécutifs	Crème (sérum physiologique)	250	3M, 3F
			750	3M, 3F
Rat	i.v.; une fois par jour pendant 14 jours consécutifs	Crème (sérum physiologique)	50	10M, 10F
			200	10M, 10F
			800/600*	10M, 10F

*Dose initiale de 800 mg/kg/jour, ramenée à 600 mg/kg/jour à partir du jour 3, après la détection de signes cliniques marqués de toxicité et la mort d'un mâle dans ce groupe le jour 2.

Aucun animal n'est mort dans l'étude de sept jours. Les signes cliniques étaient limités à une

coloration rouge/brune du nez et de la bouche. La pathologie clinique a révélé une baisse de la numération globulaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite de même qu'une augmentation du nombre de lymphocytes et de globules blancs parmi les mâles. La bilirubinémie était augmentée tant chez les mâles que chez les femelles. Aucune anomalie macroscopique notable n'a été observée.

Dans l'étude de 14 jours, un rat mâle est mort après avoir reçu deux doses de 800 mg/kg. Les signes cliniques dans le groupe ayant reçu la forte dose, immédiatement après l'administration, comprenaient l'ataxie, le ptyalisme et une respiration bruyante. Une élévation de la bilirubine et de l'alanine aminotransférase et une baisse de la phosphatase alcaline ont également été observées. Une augmentation du poids du foie liée à la dose s'est manifestée dans les deux sexes. Le foie est clairement un organe cible pour la toxicité. La cholangite/péricholangite observée indique une sécrétion du composé ou de ses métabolites dans le canal cholédoque.

Génotoxicité : L'aminolévulinate méthylique n'a eu aucun effet génotoxique dans le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique. L'aminolévulinate méthylique n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois, en présence ou en l'absence de lumière. Le test du micronoyau *in vivo* chez le rat a également été négatif.

Il y avait des indices de cytotoxicité dans la tendance à la baisse dose-dépendante du nombre de cellules. De plus, des effets phototoxiques ont été observés à des doses de lumière plus élevées. Le rôle de la photoactivation dans le test du micronoyau n'a pas pu être exploré en raison de l'inaccessibilité du fémur du rat à la lumière photoactivante. Dans l'étude du micronoyau *in vivo*, aucun signe clinique n'a été relevé à 250 mg/kg/jour; toutefois, les signes suivants sont apparus aux doses de 500 et 1000 mg/kg/jour : respiration irrégulière, horripilation et démarche instable. À la dose de 1000 mg/kg/jour, on a relevé également une prostration, des convulsions, une exophtalmie, un ptyalisme, un larmolement et une posture voûtée.

Tableau 3-3 : Études de génotoxicité

Type d'étude	Mode d'administration; schéma posologique	Forme posologique (excipient)	Dose
Test d'Ames	<i>In vitro</i> ; dose unique	Crème (eau purifiée)	<u>8 à 5000</u> <u>µg/boîte</u>
Test d'Ames	<i>In vitro</i> avec photoactivation; dose unique	Crème (eau purifiée)	<u>5 à 5000</u> <u>µg/boîte</u>
Aberrations chromosomiques - cellules ovariennes de hamster chinois	<i>In vitro</i> avec photoactivation; dose unique	Crème (eau purifiée)	<u>24,45 à 1816</u> <u>µg/mL</u>
Induction du micronoyau	i.v.; une fois par jour pendant 2 jours consécutifs	Crème (eau purifiée)	250 mg/kg 500 mg/kg, 1000 mg/kg

Tolérance locale : Dans les études de tolérance locale (Tableau 3-4), il n'y a eu aucune indication de toxicité systémique après une application dermique unique ou répétée de crème d'aminolévulinate méthylique. On n'a fait aucune constatation imprévue lors de l'examen macroscopique et histologique de la nature des lésions locales après un traitement dermique unique ou répété. De plus, les lésions cutanées ont semblé guérir après des traitements répétés.

Les échantillons et les analyses pharmacocinétiques n'ont montré aucune exposition systémique après un traitement unique, mais une exposition systémique possible après quatre applications répétées successives. Les résultats de l'étude d'irritation oculaire ont montré que l'exposition oculaire accidentelle ne provoque pas d'effets indésirables sévères.

Tableau 3-4 : Études de tolérance locale

Espèce	Mode d'administration; schéma posologique	Dose (% P- 1202* en crème)	Durée d'exposition (h)	Photo- activation (J/cm ²)	Nombre d'animaux et sexe
Rat	Topique avec photoactivation; dose unique	20	<u>12</u>	100	11M, 11F
		20	<u>12</u>	200	11M, 11F
		2	<u>12</u>	100	11M, 11F
		20	<u>36</u>	100	11M, 11F
Rat	Topique avec photoactivation; quatre doses répétées	20	24	0	10M, 10F
		2	24	100	10M, 10F
		10	24	100	10M, 10F
		20	24	100	10M, 10F
Cochon nain	Topique avec photoactivation; quatre doses répétées	20	3	75	4M, 4F
				75	4M, 4F
Lapin	Oculaire; dose unique	~ 7 mg/kg	-		2M, 1F 3M 2M, 1F

*P-1202 est le chlorhydrate de méthyl-5-aminolévulinate

Étude de sensibilisation cutanée : Une injection intradermique de crème d'aminolévulinate méthylique à 10-60 % (p/v) a produit une réponse positive, indiquant une sensibilisation cutanée (hypersensibilité de contact retardée) chez 13 des 20 cobayes testés.

Potentiel cancérogène ou cocancérogène : Aucune étude à long terme évaluant le potentiel cancérogène de l'aminolévulinate méthylique n'a été menée.

Toxicité sur la reproduction : Une dose topique maximale recommandée chez l'humain de 2 mg de Metvix (168 mg/g d'aminolévulinate méthylique) contenant 420 mg de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique, correspondant à 7 mg/kg, soit 259 mg/m² pour un patient de 60 kg, et une absorption systémique maximale de 1 % ont été utilisées pour les calculs de la dose chez l'animal en multiples de la dose chez l'humain, présentés dans ces renseignements thérapeutiques.

Une étude de fertilité a été menée chez des rats mâles et femelles avec des doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (3000 mg/m², soit 1158 fois la dose topique maximale recommandée chez l'humain). Les mâles ont été traités pendant quatre semaines avant l'accouplement et pendant cinq autres semaines par la suite. Les femelles ont été traitées pendant deux semaines avant l'accouplement puis jusqu'au jour 6 de la gestation. Aucun effet relié au traitement sur la fertilité et la capacité d'accouplement n'a été observé dans cette étude.

Des études de toxicité sur le développement ont été menées chez des rates gravides par injection de doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique jusqu'à 700 mg/kg/jour du jour 6 au jour 16 de la gestation. On n'a relevé aucun effet relié au traitement sur le poids corporel fœtal, la proportion des sexes, les malformations et variations externes, les anomalies du squelette et le degré d'ossification. Seule une légère augmentation, non significative, de la mortalité embryonnaire précoce a été notée dans le groupe 700 mg/kg/jour comparé au groupe témoin. La dose sans effet nocif observé était de 350 mg/kg/jour d'aminolévulinate méthylique chez les rates gravides (2100 mg/m², soit 811 fois la dose topique maximale recommandée chez l'humain, basée sur des comparaisons en mg/m² et une absorption systémique maximale d'environ 1 %).

Des études de toxicité sur le développement ont également été menées chez des lapines gravides par injection de doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique jusqu'à 200 mg/kg/jour du jour 6 au jour 18 de la gestation. Un poids corporel fœtal légèrement inférieur et une incidence accrue de fœtus présentant un rattachement ou une fusion entre l'os malaire et la mandibule, des côtes surnuméraires, une ossification incomplète des os du crâne et d'autres anomalies de l'ossification ont été notés dans le groupe ayant reçu la forte dose (200 mg/kg/jour) par comparaison au groupe témoin. La dose sans effet nocif observé pour les fœtus était de 100 mg/kg/jour d'aminolévulinate méthylique chez les lapines gravides (1200 mg/m², soit 463 fois la dose topique maximale recommandée chez l'humain, basée sur des comparaisons en mg/m² et une absorption systémique maximale d'environ 1 %).

Dans l'étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez des rates traitées par doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique jusqu'à 500 mg/kg/jour du jour 6 de la gestation au jour 24 de la lactation, il n'y a eu aucun effet relié au traitement sur la taille de la portée, la mortalité des ratons, le poids des ratons et la performance postérieure au sevrage des animaux F₁, y compris la capacité de développement et de reproduction. On a relevé seulement une durée légèrement plus longue de la gestation dans les groupes 250 et 500 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé était de 125 mg/kg/jour de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique (750 mg/m², soit 290 fois la dose topique maximale recommandée chez l'humain, basée sur des comparaisons en mg/m² et une absorption systémique maximale d'environ 1 %).

RÉFÉRENCES

- Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD003412.
- Drake LA *et al.* Guidelines of care for- actinic keratoses. Am Acad Dermatol 1995;32:95-98.
- Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. Arch Dermatol 1998;134:207-214.
- Fritsch CB, Homey W, Stahl PL *et al.* Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of aminolevulinic acid methylester. Photochem Photobiol 1998;68:218-221.
- Gaullier JM, Berg K, Peng Q *et al.* Use of 5-aminolevulinic acid esters to improve photodynamic therapy on cells in culture. Cancer Research 1997;57:1481-1486.
- Gederaas OA, Holroyd A, Brown SB, Vernon D, Moan J, Berg K. 5-aminolevulinic acid methyl ester transport on amino acid carriers in a human colon adenocarcinoma cell line. Photochem Photobiol 2001;73:164-169.
- Goldberg LH. Basal cell carcinoma. Lancet 1996;347:663-667.
- Hogan DJ, To T, Gran L *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma. Int J Dermatol 1989;28:591-594.
- Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. Arch Dermatol 1997;133:727-732.
- Kloek J, Beijersbergen van Henegouwen GMJ. Prodrugs of 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy. Photochem Photobiol 1996;64:994-1000.
- Kuijpers DIM, Thissen MRTM, Neumann MHA. Basal Cell Carcinoma. Treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. Am J Clin Dermatol 2002;3:247-259.
- Leffell DJ, Fitzgerald DA. Chapter 81, Basal Cell Carcinoma, in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Fifth Edition 1999; Publ McGraw-Hill.
- Martin A, Tope WD, Grevelink JM *et al.* Lack of selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid: implications for photodynamic treatment. Arch Dermatol Res 1995;287:665-674.
- McCormack CJ, Kelly J, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1997;133:593-596.
- Miller SJ, Moresi JM. Chapter 109, Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Dermatology. Editors Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Publ. Mosby, 2003.
- Moan J, Høydalsvik E, Peng Q, Ma LW, Warloe T, Heyerdahl H. Measurements of sensitizer fluorescence in patients by means of an ordinary fluorescence spectrometer. Proceedings of the International Society for Optical Engineering vol. 2371, 5th International Photodynamic Association Biennial Meeting. ISBN 0-8194-1716-5, 1985.

- Mora RG, Robbins P. Basal cell carcinomas in the centre of the face: special diagnostic, prognostic and therapeutic considerations. *J Dermatol Surg Oncol* 1978;4:315-321.
- Noodt BB, Berg K, Stokke T, Peng Q, Nesland JM. Apoptosis and necrosis induced with light and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX. *Br J Cancer* 1996;74:22-29.
- Ormrod D, Jarvis B. Topical aminolevulinic acid HCL photodynamic therapy. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:133-139.
- Peng Q, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Nesland JM. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research. *Photochem Photobiol* 1997;64:994-1000.
- Peng Q, Moan J, Warloe T *et al.* Build-up of esterified aminolevulinic-acid-derivative-induced porphyrin fluorescence in normal mouse skin. *J Photochem Photobiol B. Biol* 1996;34:95-96.
- Scott MA, Hopper C, Sahota R *et al.* Fluorescence photodiagnostics and photobleaching studies of cancerous lesions using ratio imaging and spectroscopic techniques. *Lasers Med Sci* 2000;15:63-72.
- Swanson NA. Moh's surgery. *Arch Dermatol* 1983;119:761-773.
- Sørensen R, Iani V Moan J. Kinetics of photobleaching of protoporphyrin IX in the skin of nude mice exposed to different fluence rates of red light. *Photochem Photobiol* 1998;68:835-840.
- Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1999;141:415-423.
- Thornley KF, Wood RA. (¹⁴C)-P-1202 Cream: Rates of penetration through human and rat skin using a static *in vitro* system. PhotoCure ASA Internal Report 1999.
- Uehlinger P, Zellweger M, Wagniers G, Juillerat-Jeanneret L, van der Bergh H, Lange N. 5-Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cultured cells. *J Photochem Photobiol. B. Biol* 2000;54:72-80.
- Warloe T, Peng Q, Heyerdahl H *et al.* Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced porphyrins and DMSO/EDTA for basal cell carcinoma. *SPIE* 2371:226-235.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

METVIX^{MC} crème topique d'aminolévulinate méthylique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de METVIX pour la vente au Canada et qui 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 METVIX. 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 :

METVIX est une crème d'ordonnance utilisée dans le cadre d'une thérapie photodynamique (PDT ou traitement à la lumière rouge) pour traiter :

- des tumeurs cutanées sur le visage et le cuir chevelu appelées kératoses actiniques (KA). METVIX n'est utilisé que pour les lésions de KA fines et non pigmentées. Les lésions cutanées de KA ne sont pas cancéreuses.
- le carcinome basocellulaire superficiel primitif (un cancer de la peau). METVIX N'EST PAS utilisé pour les lésions localisées sur la zone H du visage, c.-à-d. les oreilles, le nez, la lèvre supérieure, les yeux et les tempes.

Les effets de ce médicament :

L'ingrédient actif de METVIX, l'aminolévulinate méthylique, est un agent sensible à la lumière. Après application de METVIX sur la peau, il s'accumule dans les lésions. Lorsque les lésions de la peau sont exposées à la lumière (thérapie photodynamique), le médicament réagit avec l'oxygène et forme une substance chimique qui détruit les cellules précancéreuses et cancéreuses.

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

N'utilisez pas METVIX si :

- vous êtes allergique à l'aminolévulinate méthylique, à un des ingrédients de METVIX ou aux porphyrines
- vous êtes allergique à l'huile d'arachide ou à l'huile d'amande. METVIX contient de l'huile d'arachide et de l'huile d'amande
- vous avez une photosensibilité de la peau ou une porphyrie
- vous avez un cancer basocellulaire sclérodermiforme (type de cancer basocellulaire)

L'ingrédient médicamenteux est :

le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Monostéarate de glycéryle, alcool céstostéarylique, stéarate polyoxyéthylénique, cholestérol, alcool oléylique, glycérol,

paraffine blanche molle, myristate d'isopropyle, huile d'arachide, huile d'amande raffinée, édétate disodique, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle et eau purifiée.

Les formes posologiques :

METVIX crème, 168 mg/g d'aminolévulinate méthylique (sous forme de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique), est disponible en tube d'aluminium de 2 grammes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement jumelant METVIX crème et la photothérapie doit être administré par un médecin formé à leur utilisation.
- Évitez tout contact de METVIX avec les yeux et les muqueuses.
- Les patients atteints de carcinome basocellulaire superficiel doivent recevoir un suivi régulier de la zone traitée.
- L'efficacité à long terme de METVIX pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel n'a pas été établie.

AVANT de recevoir le traitement avec METVIX, dites à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si METVIX peut porter atteinte à l'enfant à naître.
- vous allaitez. De nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain. On ne sait pas si METVIX crème passe dans le lait et si cela peut porter atteinte à votre bébé.
- vous êtes allergique aux noix ou aux arachides.
- vous avez ou avez eu un cancer de la peau ou d'autres tumeurs cutanées sur le corps.
- vous avez des problèmes de saignement, car les patients ayant ces problèmes n'ont pas fait l'objet d'une étude.

Après l'application de METVIX, vous devez protéger la zone traitée avec un pansement spécial pendant les trois heures précédant le traitement à la lumière. Évitez l'exposition de la zone à la lumière naturelle ou artificielle et protégez-la des températures froides. Après le traitement à la lumière, les zones traitées doivent être recouvertes et protégées de la lumière du soleil naturelle ou artificielle pendant au moins 48 heures.

Si vous ne pouvez pas recevoir le traitement à la lumière après l'application de METVIX, rincez la zone pour enlever la crème et protégez-la de la lumière naturelle et artificielle pendant au moins 48 heures. Vous devez porter des gants en nitrile lorsque vous retirez la crème.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne sait pas si METVIX et d'autres médicaments peuvent interagir entre eux. Il est possible que d'autres médicaments sensibles à la lumière, lorsqu'on les utilise en même temps que METVIX, augmentent certains des effets secondaires de METVIX, surtout les réactions cutanées, en cas d'exposition à la lumière (photosensibilité). Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales.

Les interactions avec des cosmétiques, comme les savons et les hydratants, et avec les écrans solaires n'ont pas été étudiées.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le traitement consiste en deux séances, espacées de sept jours. La séquence thérapeutique comprend les étapes suivantes :

1. Préparation de la lésion – on nettoie la lésion (zone à traiter) à la curette pour éliminer les croûtes et les squames.
2. Application de la crème METVIX sur la lésion.
3. Application du pansement – la lésion est recouverte d'un pansement spécial pendant trois heures. Évitez d'exposer la région traitée à la lumière naturelle ou artificielle et protégez-la des températures froides.
4. Retrait de la crème – le pansement spécial est retiré et la région traitée est rincée avec une solution saline pour enlever la crème restante.
5. Traitement à la lumière (thérapie photodynamique ou PDT) – la lésion est traitée à la lumière rouge pendant environ 10 minutes; il faut porter des lunettes protectrices durant le traitement.

On peut traiter plusieurs lésions à la fois et utiliser un maximum de 2 grammes de METVIX par séance.

Votre médecin devra vous voir après trois mois pour déterminer si le traitement a réussi pour vous. Lors du bilan à trois mois, deux séances de traitement supplémentaires des lésions seront envisagées au besoin.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage de METVIX n'a pas été signalé. Il n'existe aucune information sur le surdosage de lumière suivant l'application de METVIX.

Dose oubliée :

Si vous manquez une séance de votre traitement prévu, ou une étape de chaque séance de traitement, contactez le cabinet de votre médecin pour obtenir des conseils.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La majorité des effets secondaires sont des réactions qui se limitent à la zone de la lésion, survenant pendant et immédiatement après le traitement à la lumière, et n'exigeant

pas de traitement. Les effets secondaires très courants de METVIX dans le cadre d'une thérapie photodynamique comprennent les réactions cutanées suivantes au niveau de la zone traitée :

- sensation de brûlure
- rougeur
- douleur
- picotement
- gonflement
- formation de croûtes, desquamation, cloques, saignement, démangeaisons, ulcérations
- infection

Dites à votre médecin si vous avez un de ces effets secondaires. Votre fournisseur de soins de santé devrait pouvoir vous donner des conseils sur la façon de traiter ces réactions selon les traitements standard pour ce genre de réactions cutanées. Ces réactions disparaissent en général dans un délai de dix jours de traitement. Les rougeurs peuvent durer jusqu'à un mois. Si une de vos réactions cutanées s'aggrave, devient sévère ou dure plus de trois semaines, communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre médecin	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Courant	gêne cutanée	✓	
	rougeur	✓	
	desquamation de la peau	✓	
	maux de tête	✓	
Peu courant	formation de squames	✓	
	cloques	✓	
	gonflement de la peau	✓	
	gonflement des paupières	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de METVIX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36-46 °F).

Utiliser le contenu dans un délai d'une semaine après l'ouverture.

Le produit ne doit pas être utilisé après 24 heures sans réfrigération.

Durée de conservation : 18 mois.

Galderma Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 26 février 2009.

**NOTIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise de son Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345

Par télécopieur (sans frais) : 1-866-678-6789

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Bureau de l'information
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Remarque : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. 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, à l'adresse suivante :

<http://www.galderma.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Galderma Canada Inc., au :

1-800-467-2081