

PRODUCT MONOGRAPH

Levulan® Kerastick®

**Aminolevulinic acid hydrochloride, 20% w/v
powder for topical solution**

Photodynamic Therapy Photosensitizer

Manufactured for:

DUSA Pharmaceuticals, Inc.
25 Upton Drive
Wilmington, MA 01887
USA

Distributed By:

Clarion Medical Technologies Inc®
125 Fleming Drive
Cambridge, ON
Canada
N1T 2B8

Control #: 090674

Date of preparation: May 06, 2004
Revision to Distributor: September 30, 2014

Product Monograph

PRODUCT NAME

**Levulan Kerastick®
aminolevulinic acid hydrochloride, 20% w/v
powder for topical solution**

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Photodynamic Therapy Photosensitizer

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Aminolevulinic acid (ALA) is an endogenous compound, which is a metabolic precursor to protoporphyrin IX (PpIX), an intermediate precursor of heme synthesis. The rate of synthesis of PpIX is determined by the rate of synthesis of ALA, which in turn is regulated via a feedback control mechanism governed by the concentration of free heme. The administration of excess exogenous ALA bypasses the feedback control, and thus induces the intracellular accumulation of photosensitizing concentrations of PpIX in certain types of cells and tissues lining surfaces (epidermis, conjunctiva, oral mucosa, etc.)

Elevated endogenous levels of ALA, PpIX and other intermediates of porphyrin metabolism are due to enzymatic defects and characterize a group of well known metabolic diseases called Porphyrrias.

Topical application of ALA to dysplastic, neoplastic, non-malignant inflammatory and hyperproliferative skin lesions such as Actinic Keratosis (AK), results in conversion of ALA to photosensitizing concentrations of PpIX. When such lesions are exposed to light of appropriate wavelength and energy, accumulated PpIX produces a photodynamic reaction, during which cytotoxic reactive oxygen species such as superoxide anions and hydroxyl radicals are formed. Biological membranes, particularly in mitochondria are sensitive to these oxygen radicals.

Selective photosensitization of AK lesions treated with ALA plus blue light irradiation (417 nm) is the basis of Levulan Photodynamic Therapy.

Pharmacokinetics

ALA molecule does not exhibit fluorescence, while Pp IX has a high fluorescence yield. Time-dependent changes in surface PpIX fluorescence have been used to determine PpIX accumulation and clearance in AK lesions and perilesional skin. The mean clearance half-life of fluorescence for lesions was 30 ± 10 h and 28 ± 6 h for perilesional skin. Peak fluorescence intensity was reached in 11 ± 1 h in AK's and 12 ± 1 h in perilesional skin. The mean half-life of fluorescence for lesion was 30 ± 10 h and 28 ± 6 h for perilesional skin.

The estimated quantity of Levulan that will be topically applied for the treatment of AK lesions (7.15-15 mg) per patient, represents about 3.5% of the estimated 358 mg of ALA that is synthesized by the human body daily to support heme production.

INDICATIONS

Levulan Kerastick (aminolevulinic acid hydrochloride), with blue light irradiation, is indicated for the treatment of single and multiple non-hyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp.

CONTRAINDICATIONS

Levulan Kerastick (aminolevulinic acid hydrochloride) is contraindicated in patients with porphyria or in patients with known allergies to porphyrins, and in patients with known sensitivity to any of the components.

WARNINGS

Levulan Kerastick (aminolevulinic acid hydrochloride) contains alcohol and should not be applied to eyes and on mucosal membranes.

PRECAUTIONS

General

During the time period between the application of Levulan Kerastick and exposure to activating blue light, AK lesions will become photosensitive. Therefore, during that period patients should avoid exposure of the treated AK lesions to sunlight or any bright indoor light, e.g., examination lamps, operating room lamps, or unshaded light bulbs at close proximity. Exposure to light may result in a burning or stinging sensation and cause erythema and edema of the lesions. Protective clothing/hats should be worn when outside. UV sunscreens will not protect against photosensitivity reactions caused by visible light.

Application of Levulan Kerastick to perilesional areas of photodamaged skin of the face or scalp will result in photosensitization of that area upon exposure to activating blue light, therefore, Levulan Kerastick should only be applied to individual actinic keratoses and only by a qualified health professional.

Drug Interactions

There have been no formal studies of the interaction of Levulan Kerastick with any other drugs, and no drug-specific interactions were noted during any of the controlled clinical trials. It is, however, possible that concomitant use of another known photosensitizing agent or use of Levulan Kerastick at the time period when the other photosensitizing agent has not been cleared from the body, might lead to an increase in the photosensitivity reactions of AKs treated with Levulan Kerastick. The following are the possible drugs which could lead to such increased reaction: griseofulvin, thiazide diuretics, sulfonylureas, phenothiazines, sulfonamides and tetracyclines.

Pregnancy

It is not known whether Levulan can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Levulan should not be used in pregnant women unless, in the opinion of the treating physician, the possible benefit to the patient outweighs the potential risks to the fetus.

Pregnancy outcomes were examined in a retrospective study of patients with Erythropoietic Protoporphyrin (EPP), who chronically overproduce protoporphyrin IX (PpIX), and of patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP), who chronically overproduce ALA and porphobilinogen (DUSA pharmaceuticals, 1998). Of 55 offspring of AIP patients evaluated, none was reported to have a congenital defect. Of 71 offspring born to the EPP patients in this study, 5 were reported to have congenital defects. One child was born with severe oxygen deprivation as the result of a maternal septate uterus. The other congenital defects consisted of one strawberry hemangioma, one umbilical hernia, one mild case of hypospadias, and one case of mitral valve prolapse. The congenital defects observed are very common. In addition, these defects were mild, and generally resolved without intervention.

Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, nursing should be discontinued for a period of 30 hours and milk from that period should be discarded.

ADVERSE REACTIONS

Moderate to severe stinging/burning were reported by 90% of patients during treatment with Levulan Kerastick and blue light treatment in Phase III trials. Less than 3% of patients discontinued light treatment due to stinging/burning. When AK lesions were retreated after 8 weeks the severity of stinging/burning was less with the second treatment. Prior to the application of Levulan Kerastick the incidence of erythema and edema of lesions was 76% and 1%, respectively. After light treatment the incidence of erythema rose to 99% and edema to 35%. Four weeks after light treatment the incidence of both erythema and edema returned to pretreatment values or improved.

Other localized cutaneous responses to Levulan PDT were a) crusting, observed in 49% of patients and 34% of lesions; b) itching, which was experienced by 30% of patients in 22% of lesions; and c) scaling, observed in 31% of patients and 19% of lesions. Erosion was reported in one study in 15% of the patients and 7% of the lesions; ulceration was reported in 5% or less of patients in each study. Wheal/flare was reported in 7% of patients.

Pigmentary changes of lesions, classified as hyper- or hypo-pigmentation, were uncommonly seen in the Phase III studies. For the pooled studies, 94% and 95% of AKs treated with Levulan Kerastick plus blue light had no pigmentary changes at weeks 8 and 12, respectively. At week 8, 5% of treated lesions were judged hyperpigmented and 1% hypopigmented. At week 12, 3% and 2% of lesions were deemed hyperpigmented and hypopigmented, respectively. Pooled data for AKs receiving vehicle plus blue light showed pigmentary changes in 12% of lesions at week 8, and 10% of lesions at week 12. Levulan PDT using blue light, therefore, does not appear to promote pigmentary changes in AKs.

All related adverse experiences reported by > 1% of patients treated with Levulan Kerastick plus blue light or Vehicle plus blue light in the two Phase III trials are pooled and summarized below.

No treatment-emergent, clinically significant patterns of clinical laboratory changes were observed for standard serum chemical or hematologic parameters in any of the controlled clinical trials.

Related Adverse Events¹ Reported in >1% of Patients in Phase III Studies

Levulan		Vehicle	
	No. Patients		
Skin & Appendages	Carcinoma Skin	181	62
	Rash	2.8%	3.2%
	Skin Hypertrophy	1.7%	1.6%
	Herpes Simplex	1.7%	0.0%
	Skin Disorder	1.1%	0.0%
	Maculopapular Rash	1.1%	0.0%
	Seborrhea	0.0%	1.6%
	Acne	0.0%	1.6%

¹If a patient experienced more than 1 episode for an adverse event, the patient was counted only once for that event.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

Overdosage does not apply to topical usage of the Levulan Kerastick (aminolevulinic acid hydrochloride). In the unlikely event that the drug is ingested, standard procedures for poisonings should be followed. In the event of accidental ingestion, the patient should be advised to avoid incidental exposure to direct light sources.

There is no information on overdose of blue light following Levulan Kerastick application.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Photodynamic therapy for actinic keratoses (AKs) with Levulan Kerastick (aminolevulinic acid hydrochloride) is a two-stage process involving photosensitization of the target lesions with the Levulan Kerastick, followed by irradiation with blue light. Application of Levulan must be done by a qualified health professional, and should take place 14-18 hours prior to scheduled light treatment. Administration of Levulan should be limited to the target lesion itself, and peri-lesional areas should be avoided. Lesions that have been treated with Levulan should not be washed until prior to the application of blue light.

Treated lesions that have not completely resolved after 8 or more weeks may be retreated with topical Levulan Photodynamic Therapy.

Treatment Timelines

DAY 1 – Levulan Application	DAY 2 – Blue Light Application
5 pm	7 am to 9 am
6 pm	8 am to 10 am
7 pm	9 am to 11am

Levulan Kerastick Application

Actinic keratoses targeted for treatment should be clean and dry prior to application of Levulan Kerastick. The Levulan Kerastick can be prepared either manually, or using the optional Kerastick Krusher. These methods are illustrated below:

Manual Preparation:

(1) Hold the LEVULAN KERASTICK so that the applicator tip is pointing up.



(2) Crush the bottom ampule containing the solution vehicle by applying finger pressure to Position A on the cardboard sleeve.



(3) Crush the top ampule containing the ALA HCl powder by applying finger pressure to Position B on the cardboard sleeve. To ensure both ampules are crushed continue crushing the applicator downward, applying finger pressure to Position A.



(4) Holding the LEVULAN KERASTICK between the thumb and forefinger, point the applicator away from the face, shake the LEVULAN KERASTICK gently for at least 30 Seconds to completely dissolve the drug powder in the solution vehicle. Do not press on the end cap while shaking.



Optional Kerastick Krusher Preparation:

- (1) Open the Kerastick Krusher and properly position one LEVULAN KERASTICK into the Krusher making sure to orient the LEVULAN KERASTICK label “A” with the Krusher “A”. Firmly seat LEVULAN KERASTICK against the closed end of the Krusher (cap should be at open end).



- (2) Once positioned properly, close and firmly press the top and bottom handles together until the top and bottom handles touch one another along their length. A distinct crushing sound is made during this process. Ensure Krusher handles meet.



- (3) Remove the LEVULAN KERASTICK from the Krusher.



- (4) Holding the LEVULAN KERASTICK between the thumb and forefinger, point the applicator cap away from the face, shake the LEVULAN KERASTICK gently for at least 30 Seconds to completely dissolve the drug powder in the solution vehicle. Do not press on the end cap while shaking.



Following solution admixture, the dry applicator tip should be dabbed on a gauze pad until it is uniformly wet with solution. Apply the solution directly to the target lesions by dabbing gently with the wet applicator tip. Enough solution should be applied to uniformly wet the lesion surface, without excess running or dripping. Once the initial application has dried, apply again in the same manner. The Levulan Kerastick must be used immediately following activation. If the solution application is not completed within 2 hours of activation, the applicator should be discarded and a new Levulan Kerastick used.

Formation of protoporphyrin IX and photosensitization of the treated lesions will take place over the next 14-18 hours. The patient should be advised to wear a wide brimmed hat or other protective apparel to shade the treated AK lesions from direct sunlight or other bright light sources until the scheduled light treatment has occurred.

If for any reason the patient cannot be given blue light treatment during the prescribed time after Levulan Kerastick application, he or she should avoid sunlight or direct indoor light for 30-48 hours to prevent the signs and symptoms of photosensitization.

Administration of Blue Light

Prior to light irradiation, the AKs to be treated should be gently rinsed off with water and patted dry. Photoactivation of Levulan-treated AKs is accomplished with blue light irradiation (417 nm). A 1000 second (16 minutes 40 seconds) exposure delivered at a power density of 10 mW/cm² is required to provide a 10 J/cm² light dose (this can be achieved using DUSA-4170U Blue Light Photodynamic Illuminator, or other similar licensed devices). Patients should be provided with blue-blocking yellow goggles to minimize ocular exposure to blue light during light treatment. Please refer to the operation instructions of the blue light device. Patients should be advised that they might experience transient burning and/or stinging at the target lesion sites during the period of light exposure.

If the blue light treatment is interrupted or stopped for any reason, it should not be restarted and the patient should be advised to protect the treated lesions from exposure to direct sunlight or excessively bright light.

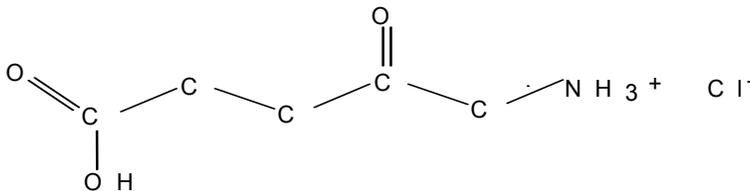
PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Common Name: aminolevulinic acid hydrochloride

Chemical Name: 5-amino-4-oxopentanoic acid hydrochloride

Structural Formula:



Molecular Formula: C₅H₉NO₃HCl

Molecular Weight: 167.59

Description: aminolevulinic acid hydrochloride is a white to off- white, odorless crystalline solid that is very soluble in water, slightly soluble in methanol and ethanol, and practically insoluble in chloroform, hexane and mineral oil.

Physical characteristics of aminolevulinic acid hydrochloride include a melting point range of 151 – 156 °C (decomposition), a pH value of 1.77 for 1:5 aqueous solution, and a pKa value of 3.816.

Composition

The Levulan Kerastick applicator is a two component system in which the topical solution is admixed to produce a 20% solution just prior to use. One ampoule contains 1.5 mL of solution vehicle comprised of alcohol USP (ethanol content = 48% v/v), water, laureth-4, isopropyl alcohol, and polyethylene glycol. The other ampoule contains 354 mg of aminolevulinic acid hydrochloride.

Stability and Storage Recommendations

Store at controlled room temperature conditions 15-30 °C (59-86 °F). When exposed to light the Levulan Kerastick (aminolevulinic acid hydrochloride) active drug product may appear off-white; however, the strength, quality and purity of the material is unaffected by UV irradiation.

The Levulan Kerastick must be used immediately following activation. If the solution application is not completed within 2 hours of activation, the applicator should be discarded and a new Levulan Kerastick used.

Reconstituted Solutions

The Levulan Kerastick applicator is a two-component system in which the topical solution is admixed to produce a 20% solution just prior to the time of use. The applicator consists of a plastic tube containing two sealed glass ampoules and an applicator tip. The Levulan Kerastick is activated

by mixing the contents of the two ampoules (see **Dosage and Administration: Levulan Kerastick Application**).

One ampoule contains 1.5 mL of solution vehicle comprised of alcohol USP (ethanol content – 48% v/v), water, laureth-4, isopropyl alcohol, and polyethylene glycol. The other ampoule contains 354 mg of Levulan.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

The Levulan Kerastick 20% topical solution, is a single-unit dosage form, supplied in packs of 4, 6, or 12. Each Levulan Kerastick applicator consists of a plastic tube containing two sealed glass ampoules and an applicator tip. One ampoule contains 1.5 mL of solution vehicle. The other ampoule contains 354 mg of Levulan (aminolevulinic acid hydrochloride). The applicator tube is covered with a protective cardboard sleeve.

INFORMATION FOR THE PATIENT

Levulan Kerastick
 Clarion Medical Technologies Inc®
 Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses

Levulan (aminolevulinic acid hydrochloride) Photodynamic Therapy (PDT) for multiple actinic keratoses (AKs) consists of a combined treatment with both Levulan and blue light. When Levulan is applied to the skin, Levulan accumulates in lesion cells. Cells that have accumulated Levulan become sensitive to light. This light sensitivity means that lesion cells containing Levulan are destroyed when they are exposed to blue light.

The first step in PDT is application of the Levulan Kerastick to AKs located on your face or scalp. After Levulan Kerastick is applied to your AKs in your doctor’s office, the AKs will become sensitive to bright light (photosensitive). Care should be taken to keep the treated AKs dry and out of direct bright light. Fourteen to eighteen hours after application of Levulan Kerastick you will return to your doctor’s office to receive blue light treatment, which is the second and final step in your treatment.

Treatment Timelines

DAY 1 – Levulan Application	DAY 2 – Blue Light Application
5 pm	7 am to 9 am
6 pm	8 am to 10 am
7 pm	9 am to 11am

Prior to blue light treatment, your AKs will be rinsed with tap water. You will be given goggles to wear as eye protection during the blue light treatment. The blue light is of low intensity and will not heat the skin. However, during the light treatment, which lasts for approximately 17 minutes, you may experience sensations of tingling, stinging, prickling or burning of the treated lesions. These feelings of discomfort, if any, will go away at the end of the light treatment. Following treatment, the AKs will redden, and swelling and scaling may also occur. However, these lesion changes are temporary and should completely resolve by 4 weeks after treatment.

Photosensitivity

After Levulan Kerastick is applied to your AKs in your doctor's office, you should avoid exposure of the photosensitive AKs to direct sunlight or bright indoor light, e.g., from examination lamps, operating room lamps, or unshaded light bulbs at close proximity, during the period prior to blue light treatment. Before going into bright sunlight, you should protect treated lesions from the sun by wearing a hat or similar head covering of light-opaque material. Ultraviolet light sunscreens will not protect you against photosensitivity reactions.

If for any reason you cannot return to your doctor for blue light treatment during the prescribed period after Levulan Kerastick application (14 to 18 hours), you should continue to avoid exposure of the photosensitized lesions to sunlight or excessively bright light for 30-48 hours and contact your doctor.

PHARMACOLOGY

Clinical Studies

ALA plus blue light has been used to treat multiple AKs of face and scalp in 406 patients in six clinical trials. Dose ranging studies (of the drug and of the light) have established that 20% Levulan Kerastick solution followed by treatment with blue light (417 nm) for a 1000 second dose of 10 J/cm² delivered at a power density of 10mW/cm² is the most effective treatment regime. Two identical randomized multi-center Phase III studies compared a total of 243 (181 ALA vs. 62 vehicle) patients with a total of 1909 face or scalp lesions. Compared to vehicle, response rates were significantly better (p<0.001) for ALA 8 weeks after the initial treatment (83%) and 4 weeks after re-treatment (91%). A total of 10/243 (4%) of patients prematurely withdrew or were discontinued from the pivotal trials. None of these patients withdrew due to study-related adverse events.

Summary of Phase III Studies		
	ALA	Vehicle
N ^o of patients enrolled	181	62
Complete response in ≥ 75% of lesions at week 8	77 %	18 %
Complete response in ≥ 75% of lesions at week 12 ¹	89%	13%
N ^o of lesions studied	1403	506
Complete response rate at week 8	83 %	31 %
Complete response rate at week 12 ¹	91%	25%

¹Lesions not exhibiting a complete response at Week 8 were retreated.

Response rates were analyzed for gender, age, and lesion location, as presented below.

Sub-group Response Rates

	≥ 75% AK clearing at week 8		≥ 75% AK clearing at week 12	
<i>Gender</i>				
Male	99/134	(74)	106/121	(88)
Female		29/32 (91)		27/28 (96)
<i>Age</i>				
<65 years		48/58 (83)		46/47 (98)
≥65 years	80/108	(74)		87/102 (85)
<i>Lesion Location</i>				
Face		106/128 (83)		108/116 (93)
Scalp		22/38 (58)		25/33 (76)

For those lesions recorded as complete responses at Week 8, there was a recurrence rate of 9% with Levulan compared to 33% with Vehicle.

TOXICOLOGY

The estimated quantity of aminolevulinic acid hydrochloride that will be topically applied for the treatment of actinic keratosis lesions, 7.5 to 15 mg per patient, represents about 3.5% of the estimated 358 mg of aminolevulinic acid (ALA) per day that is synthesized by the human body to support heme production. In addition, the *in vivo* pharmacological and toxicological effects that may be associated with elevated systemic levels of ALA, Protoporphyrin IX (PpIX), and other intermediates of porphyrin biosynthesis in humans are well known, and characterize a group of metabolic diseases known as the porphyrias.

Due to the porphyrias, aminolevulinic acid (ALA) PDT is one of the few drug uses for which chronic (lifetime) human toxicology information is available. Data from a retrospective study suggest that a lifelong exposure to high systemic quantities of circulating ALA or PpIX does not predispose toward the development of cancer, and is not significantly genotoxic to the offspring of parents exposed to high circulating levels of these metabolites. Moreover, while there has been considerable interest in the association between elevated ALA levels and the neurological symptoms of acute intermittent porphyria, numerous attempts to clarify the relationship have yielded inconsistent results and contradictory conclusions. No consensus has been reached regarding the potential of ALA or other porphyrin intermediates to induce neurological effects at high systemic levels for extended periods of time. The low drug dose and single dose application used for topical ALA PDT are highly unlikely to result in neurological or other systemic toxicological findings.

Acute Toxicity

In acute toxicity studies, a single intravenous dose of up to 300 mg/kg aminolevulinic acid hydrochloride to male and female rats or mice resulted in no adverse effects. In male and female beagle dogs administered up to 100 mg/kg as a single intravenous dose, excessive salivation and vomiting was observed. Transient elevations in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were observed following intravenous dosing. Vomiting was also observed in a pharmacokinetic study in beagles after single oral (gavage) and intravenous doses of 11 mg/kg.

In acute dermal toxicity studies in rats, the subcutaneous administration of aminolevulinic acid hydrochloride up to 1000 mg/kg did not result in any signs of toxicity with the exception of irritation and/or lesions present at the sites of injection. In acute dermal toxicity studies in rabbits, a single application of 10 – 30% aminolevulinic acid hydrochloride resulted in slight to moderate dermal irritation with placebo and active formulations; the level of dermal irritation was slightly higher in animals receiving the higher aminolevulinic acid hydrochloride doses.

Four acute studies in rats or mice were conducted to evaluate the toxicology of pyrazine 2, 5-dipropionic acid, the principal degradation product of aminolevulinic acid hydrochloride in aqueous solutions. Based on an estimated aminolevulinic acid hydrochloride dose of 7.5 – 15 mg per patient, the maximum per patient exposure to pyrazine 2, 5-dipropionic acid would be 0.0375 µg. Estimated LD₅₀ values for oral and intraperitoneal pyrazine 2, 5-dipropionic acid in rats are greater than 5000 mg/kg and 1000 mg/kg, respectively, the highest doses evaluated by these routes of administration.

Carcinogenesis, Genotoxicity

No long-term carcinogenicity testing has been carried out using ALA.

Mutagenicity Studies

No evidence of mutagenic effects of ALA was seen in the four mutagenicity studies. In the *Salmonella-Escherichia coli*/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay (Ames mutagenicity assay), no positive increases were observed with any of the tester strains. In the *Salmonella-Escherichia coli*/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay in the Presence of Solar Light Radiation (Ames Mutagenicity Assay with Light), ALA did not cause a positive increase in the number of revertants per plate of any of the tester strains in the presence of two light radiation doses, or in the absence of directed solar light radiation. In the L5178Y TK+/-Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay, ALA was evaluated as negative with and without metabolic activation under the study conditions. In the *in vivo* Mouse Micronucleus Assay, ALA was considered negative under the study exposure conditions.

REFERENCES AND SELECTED BIBLIOGRAPHY

DUSA Pharmaceuticals Inc. A retrospective study of clinical history in patients with Erythropoietic Protoporphyrin (EPP) and in patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP). Unpublished report; 1998.

Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-ranging study. *Arch Dermatol* 1997;133:727-32.

Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:143-8.

Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992;14:275-92.

Kennedy JC, Marcus SL, Pottier RH. Photodynamic Therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14:289-304.

Webber J, Kessel D, Fromm D. Side effects and photosensitization of human tissues after aminolevulinic acid. *J Surg Res.* 1997;68:31-7.

Webber J; Kessel D; Fromm D. On-line fluorescence of human tissues after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B.* 1997;38:209-14.

Webber J; Kessel D; Fromm D. Plasma levels of protoporphyrin IX in humans after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B* 1997;27:151-3.

Monographie

1. NOM DU MÉDICAMENT

**Levulan Kerastick®
chlorhydrate d'acide aminolévulinique, 20 % p/v
poudre pour solution topique**

2. CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Photosensibilisant pour thérapie photodynamique

3. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acide aminolévulinique (AAL) est un composé endogène qui est un précurseur métabolique de la protoporphyrine IX (PpIX), un intermédiaire de la synthèse de l'hème. La vitesse de synthèse de la PpIX est déterminée par la vitesse de synthèse de l'AAL, laquelle est régulée par un mécanisme de rétroaction régi par la concentration d'hème libre. L'administration d'un excès d'AAL exogène contourne ce mécanisme de rétroaction, provoquant ainsi l'accumulation intracellulaire de concentrations photosensibilisantes de PpIX dans certains types de cellules et à la surface de certains tissus (épiderme, conjonctive, muqueuse buccale, etc.).

Des concentrations endogènes élevées d'AAL, de PpIX et d'autres intermédiaires du métabolisme des porphyrines sont associées à des déficits enzymatiques et caractérisent un groupe de maladies métaboliques bien connues appelées porphyries.

L'application topique d'AAL à des lésions cutanées dysplasiques, néoplasiques, inflammatoires non malignes et hyperprolifératives telles que la kératose actinique (KA) entraîne la conversion de l'AAL en PpIX à des concentrations photosensibilisantes. Lorsque ces lésions sont exposées à une source lumineuse de longueur d'onde et d'énergie appropriées, la PpIX accumulée produit une réaction photodynamique au cours de laquelle se forment des espèces réactives de l'oxygène qui sont cytotoxiques, telles que l'anion superoxyde et le radical hydroxyle. Les membranes biologiques, en particulier celles des mitochondries, sont sensibles à ces radicaux oxygénés.

La photosensibilisation sélective des lésions de KA par l'AAL suivie d'une irradiation par la lumière bleue (417 nm) est la base de la thérapie photodynamique par le Levulan.

Pharmacocinétique

La molécule d'AAL ne présente pas de fluorescence, tandis que la PpIX a un rendement de fluorescence élevé. L'évolution de la fluorescence de la PpIX en surface en fonction du temps a été utilisée pour établir l'accumulation et l'élimination de la PpIX dans les lésions de KA et la peau périlésionnelle. La demi-vie d'élimination moyenne de la fluorescence était de 30 ± 10 heures pour les lésions et de 28 ± 6 heures pour la peau périlésionnelle. L'intensité maximale de la fluorescence a été atteinte en 11 ± 1 heures dans les KA et en 12 ± 1 heures dans la peau périlésionnelle. La demi-vie moyenne de la fluorescence était de 30 ± 10 heures pour les lésions et de 28 ± 6 heures pour la peau périlésionnelle.

La quantité estimée de Levulan qui sera appliquée pour le traitement des lésions de KA (7,15-15 mg) par patient représente environ 3,5 % des 358 mg d'AAL qui, selon les estimations, sont synthétisés chaque jour par le corps humain en vue de la production de l'hème.

4. INDICATIONS

Le Levulan Kerastick (chlorhydrate d'acide aminolévulinique) est indiqué, conjointement avec une irradiation par la lumière bleue, pour le traitement de kératoses actiniques non hyperkératosiques isolées ou multiples de la face et du cuir chevelu.

5. CONTRE-INDICATIONS

Le Levulan Kerastick (chlorhydrate d'acide aminolévulinique) est contre-indiqué chez les patients souffrant de porphyrie ou d'une allergie connue aux porphyrines, et chez les patients ayant une sensibilité connue à l'un des composants de la préparation.

6. MISES EN GARDE

Le Levulan Kerastick (chlorhydrate d'acide aminolévulinique) contient de l'alcool et ne doit pas être appliqué sur les yeux ni sur les muqueuses.

7. PRÉCAUTIONS

Généralités

Durant la période entre l'application du Levulan Kerastick et l'exposition à la lumière bleue pour l'activation, les lésions de KA deviennent photosensibles. Par conséquent, au cours de cette période, les patients doivent éviter d'exposer les lésions de KA traitées à la lumière du soleil ou à toute lumière vive à l'intérieur, provenant par exemple de lampes d'examen, de lampes de salle d'opération ou de lampes sans abat-jour situées à proximité. L'exposition à la lumière peut causer une sensation de brûlure ou de piquûre ainsi qu'un érythème et un œdème des lésions. Des vêtements et un chapeau protecteurs devraient être portés à l'extérieur. Un écran solaire contre les UV ne protégera pas contre les réactions de photosensibilité causées par la lumière visible.

L'application du Levulan Kerastick sur les zones périlésionnelles de peau endommagée par le soleil sur le visage et le cuir chevelu entraînera la photosensibilisation de ces zones lors de l'activation par la lumière bleue; par conséquent, Levulan Kerastick ne doit être appliqué que sur la surface des zones de kératose actinique et seulement par un professionnel de la santé qualifié.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle de l'interaction entre le Levulan Kerastick et d'autres médicaments n'a été réalisée et aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été notée pendant les essais cliniques contrôlés. Toutefois, il est possible que l'utilisation concomitante d'un autre photosensibilisant connu ou que l'utilisation de Levulan Kerastick alors que l'autre photosensibilisant n'a pas encore été éliminé de l'organisme puisse amplifier les réactions de photosensibilité des KA traitées par le Levulan Kerastick. Les médicaments suivants pourraient entraîner une telle hausse de réactivité : griséofulvine, diurétiques thiazidiques, sulfonurées, phénothiazines, sulfamides et tétracyclines.

Grossesse

On ne sait pas si le Levulan peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter le potentiel reproducteur. Le Levulan ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits possibles pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Les effets sur l'issue de la grossesse ont été examinés dans une étude rétrospective auprès de patientes atteintes de protoporphyrie érythropoïétique (PPE), qui entraîne une surproduction chronique de protoporphyrine IX (PpIX), et de patientes atteintes de porphyrie aiguë intermittente (PAI), qui a pour conséquence la surproduction chronique d'AAL et de porphobilinogène (DUSA pharmaceuticals, 1998). Sur les 55 enfants nés des patientes atteintes de PAI dans cette étude, aucune anomalie congénitale n'a été rapportée. Sur les 71 enfants nés des patientes atteintes de PPE, 5 anomalies congénitales ont été signalées. Un enfant est né avec une grave carence en oxygène résultant d'un utérus cloisonné. Les autres anomalies congénitales étaient un angiome tubéreux, une hernie ombilicale, un cas d'hypospadias léger et un cas de prolapsus valvulaire mitral. Les anomalies congénitales observées sont très fréquentes. De plus, ces anomalies étaient légères et se sont généralement résolues sans intervention.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait de la mère. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, l'allaitement devrait cesser pendant une période de 30 heures et le lait produit durant cette période devrait être jeté.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

Des sensations de piqûre ou de brûlure modérées à graves ont été rapportées par 90 % des patients pendant le traitement par Levulan Kerastick et le traitement à la lumière bleue durant les essais de phase III. Moins de 3 % des patients ont cessé le traitement à la lumière en raison de sensations de piqûre ou de brûlure. Lorsqu'un deuxième traitement des KA a été entrepris 8 semaines plus tard, les sensations de piqûre ou de brûlure étaient moins intenses. Avant l'application de Levulan Kerastick, la fréquence d'érythème et d'œdème associée aux lésions était de 76 % et de 1 %, respectivement. Après le traitement à la lumière, la fréquence d'érythème est passée à 99 % et la fréquence d'œdème, à 35 %. Quatre semaines après le traitement à la lumière, les fréquences d'érythème et d'œdème étaient revenues à leurs valeurs avant traitement ou s'étaient améliorées.

D'autres réactions cutanées localisées à la thérapie photodynamique par Levulan étaient a) la formation de croûtes, observée chez 49 % des patients et 34 % des lésions, b) les démangeaisons, chez 30 % des patients et 22 % des lésions, et c) la desquamation, chez 31 % des patients et 19 % des lésions. Dans une étude, une érosion a été rapportée chez 15 % des patients et 7 % des lésions; une ulcération a été signalée chez 5 % des patients ou moins dans chaque étude. Des papules érythémateuses ont été rapportées chez 7 % des patients.

Des changements de pigmentation des lésions, classés comme de l'hyperpigmentation ou de l'hypopigmentation, ont rarement été observés dans les études de phase III. Dans les études groupées, 94 % et 95 % des KA traitées avec le Levulan Kerastick et la lumière bleue ne présentaient aucun changement de pigmentation après 8 et 12 semaines, respectivement. Après 8 semaines, 5 % des lésions traitées étaient considérées comme hyperpigmentées et 1 %, comme hypopigmentées. Après 12 semaines, 3 % et 2 % des lésions étaient considérées comme hyperpigmentées et hypopigmentées, respectivement. Les données groupées pour les KA traitées par l'excipient et la lumière bleue ont révélé des changements de pigmentation dans 12 % des lésions après 8 semaines et 10 % des lésions après 12 semaines. Par conséquent, la thérapie photodynamique avec Levulan et la lumière bleue ne semble pas provoquer de changements de pigmentation des KA.

Toutes les réactions indésirables connexes rapportées par ≥ 1 % des patients traités par Levulan Kerastick et la lumière bleue ou par l'excipient et la lumière bleue dans les deux essais de phase III ont été regroupées et résumées ci-dessous.

Aucun changement d'importance clinique dans les résultats des analyses de laboratoire n'a été observé en cours de traitement en ce qui a trait aux paramètres sériques ou hématologiques standard dans les essais cliniques contrôlés.

Réactions indésirables connexes¹ rapportées chez > 1 % des patients dans les études de phase III

8.1	Levulan	Excipient		
		Nombre de patients	181	62
Peau et annexes		Carcinome de la peau	2,8 %	3,2 %
		Éruption cutanée	1,7 %	1,6 %
		Hypertrophie de la peau	1,7 %	0,0 %
		Herpes Simplex	1,1 %	0,0 %
		Trouble cutané	1,1 %	0,0 %
		Éruption maculopapuleuse	1,1 %	0,0 %
		Séborrhée	0,0 %	1,6 %
		Acné	0,0 %	1,6 %

¹Les patients qui ont eu plus de l'épisode d'une réaction indésirable ont été comptés une fois seulement pour cette manifestation.

9. SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage ne s'applique pas à l'utilisation topique de Levulan Kerastick (chlorhydrate d'acide aminolévulinique). Dans l'éventualité peu probable d'une ingestion du médicament, il faut suivre la procédure standard en cas d'empoisonnement. En cas d'ingestion accidentelle, le patient devrait être avisé d'éviter de s'exposer directement à des sources lumineuses.

Il n'existe aucune information sur le surdosage de lumière bleue après l'application de Levulan Kerastick.

10. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La thérapie photodynamique des kératoses actiniques (KA) avec Levulan Kerastick (chlorhydrate d'acide aminolévulinique) est un processus en deux étapes comportant la photosensibilisation des lésions cibles avec Levulan Kerastick, suivie d'une illumination par la lumière bleue. L'application de Levulan doit être effectuée par un professionnel de la santé qualifié de 14 à 18 heures avant l'heure prévue pour le traitement lumineux. L'administration de Levulan devrait être limitée à la lésion cible et éviter les régions périlésionnelles. Les lésions qui ont été traitées par Levulan ne doivent être lavées que juste avant l'exposition à la lumière bleue.

Les lésions traitées qui n'ont pas complètement disparu après 8 semaines ou plus peuvent être soumises de nouveau à la thérapie photodynamique par Levulan.

Déroulement du traitement

JOUR 1 - Application de Levulan	JOUR 2 – Exposition à la lumière bleue
17 h 00	7 h 00 à 9 h 00
18 h 00	8 h 00 à 10 h 00
19 h 00	9 h 00 à 11 h 00

Application de Levulan Kerastick

Les kératoses actiniques soumises au traitement doivent être propres et sèches avant l'application de Levulan Kerastick. Le Levulan Kerastick peut être préparé soit manuellement, soit en utilisant le broyeur du Kerastick Krusher optionnel. Ces méthodes sont illustrées ci-dessous.

Préparation manuelle:

1. Tenez le LEVULAN KERASTICK de sorte que l'extrémité de l'applicateur soit orientée vers le haut.



2. Broyez l'ampoule inférieure contenant le véhicule de la solution en appliquant une pression avec le doigt sur la Position A du manchon du carton.



3. Broyez l'ampoule supérieure contenant la poudre ALA HCl en appliquant une pression avec le doigt sur la Position B du manchon du carton. Pour s'assurer que les deux ampoules ont été broyées, continuez de broyer l'applicateur vers le bas, en appliquant une pression du doigt à la Position A.

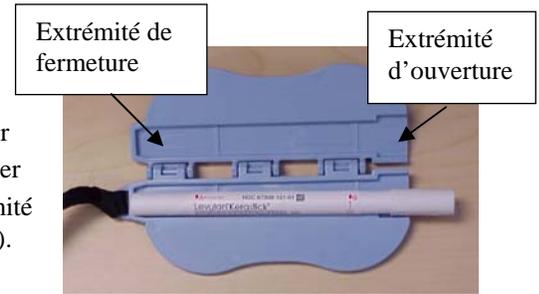


4. En tenant le LEVULAN KERASTICK entre le pouce et l'index, pointez le couvercle de l'applicateur loin de votre visage, agitez doucement le LEVULAN KERASTICK pendant au moins 30 secondes pour dissoudre complètement la poudre médicamenteuse dans le véhicule de solution. N'appuyez pas sur le couvercle d'extrémité pendant que vous agitez.

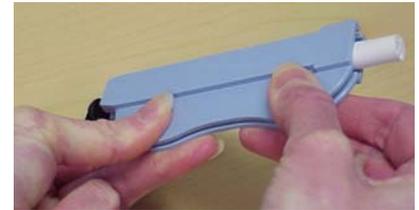


Préparation Kerastick Krusher optionnelle:

1. Ouvrez le broyeur Kerastick Krusher et positionnez bien un **LEVULAN KERASTICK** dans le broyeur en vous assurant d'orienter l'étiquette « A » du **LEVULAN KERASTICK** avec le broyeur Krusher « A ». Logez fermement le **LEVULAN KERASTICK** contre l'extrémité fermée du broyeur Krusher (le couvercle devrait être à l'extrémité ouverte).



2. Une fois bien positionné, fermez et appuyez fermement sur les poignées supérieure et inférieure jusqu'à ce que celles-ci se touchent sur leur pleine longueur. Un son de broyage distinct se fait entendre durant ce processus. Assurez-vous que les poignées du broyeur Krusher se rencontrent.



3. Retirez le **LEVULAN KERASTICK** du broyeur Krusher.



4. En tenant le **LEVULAN KERASTICK** entre le pouce et l'index, pointez le couvercle de l'applicateur loin de votre visage, agitez doucement le **LEVULAN KERASTICK** pendant au moins 30 secondes pour dissoudre complètement la poudre médicamenteuse dans le véhicule de solution. N'appuyez pas sur le couvercle d'extrémité pendant que vous agitez.



Après la reconstitution de la solution, tapoter délicatement l'extrémité sèche de l'applicateur sur un tampon de gaze jusqu'à ce qu'elle soit uniformément humectée. Appliquer la solution directement sur les lésions choisies en tamponnant doucement avec l'extrémité humectée de l'applicateur. Il faut appliquer suffisamment de solution pour que la surface des lésions soit uniformément humectée, sans excès ni dégoulinement. Une fois que la première couche est sèche, répéter l'application de la même manière. Le Levulan Kerastick doit être utilisé immédiatement après l'activation. Si l'application de la solution n'est pas terminée dans les 2 heures suivant l'activation, jeter l'applicateur et utiliser un nouveau Levulan Kerastick.

La formation de protoporphyrine IX et la photosensibilisation des lésions traitées auront lieu au cours des 14 à 18 heures suivantes. Il faut recommander au patient de porter un chapeau à large bord ou d'autres vêtements protecteurs pour protéger les lésions de KA traitées de l'exposition directe à la lumière du soleil ou à d'autres sources de lumière intense jusqu'à ce que le traitement à la lumière ait été effectué.

Si, pour une raison quelconque, le traitement à la lumière bleue ne peut être administré dans les délais prescrits après l'application de Levulan Kerastick, le patient doit éviter de s'exposer à la lumière du soleil ou à la lumière directe à l'intérieur pendant 30 à 48 heures pour prévenir les signes et les symptômes de photosensibilisation.

Administration de la lumière bleue

Avant l'administration de la lumière, les KA soumises au traitement doivent être légèrement rincées avec de l'eau et asséchées par tapotements. La photoactivation des KA traitées par Levulan est accomplie par irradiation par de la lumière bleue (417 nm). Une exposition de 1000 secondes (16 minutes 40 secondes) administrée à une densité de puissance de 10 mW/cm² est nécessaire pour fournir une dose de lumière de 10 J/cm² (ce qui peut être obtenu avec le DUSA-4170U Blue Light Photodynamic Illuminator ou d'autres dispositifs homologués semblables). Fournir au patient des lunettes à lentilles jaunes filtrant la lumière bleue pour réduire au minimum l'exposition oculaire à la lumière bleue pendant le traitement. Consulter le manuel d'instructions du dispositif d'administration de la lumière bleue. Les patients doivent être prévenus qu'ils pourraient éprouver des sensations passagères de brûlure et/ou de piqûre aux endroits traités pendant la période d'exposition à la lumière.

Si le traitement à la lumière bleue est interrompu ou arrêté pour une raison quelconque, il ne doit pas être repris et il faut recommander au patient de protéger les lésions traitées de l'exposition directe à la lumière du soleil ou aux sources de lumière intense.

11. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate d'acide aminolévulinique

Dénomination chimique : chlorhydrate d'acide 5-amino-4-oxopentanoïque

Formule développée :

Formule moléculaire : C₅H₉NO₃HCl

Poids moléculaire : 167,59

Description : Le chlorhydrate d'acide aminolévulinique est un composé solide cristallin, inodore, de couleur blanc à blanc cassé très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'hexane et l'huile minérale. Les caractéristiques physiques du chlorhydrate d'acide aminolévulinique comprennent un point de fusion allant de 151 à 156 °C (décomposition), un pH de 1,77 en solution aqueuse à 1:5 et une valeur de pKa de 3,816.

Composition

L'applicateur Levulan Kerastick est un système à deux composants dans lequel la solution topique est mélangée pour produire une solution à 20 % juste avant l'utilisation. Une ampoule contient 1,5 mL d'une solution d'excipient composée d'alcool USP (contenu en éthanol = 48 % v/v), d'eau, de laureth-4, d'isopropanol et de polyéthylèneglycol. L'autre ampoule contient 354 mg de chlorhydrate d'acide aminolévulinique.

Stabilité et entreposage

Conserver à une température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C (59-86 °F). Après exposition du Levulan Kerastick (chlorhydrate d'acide aminolévulinique) à la lumière, le produit actif peut paraître blanc cassé; toutefois, la concentration, la qualité et la pureté du produit ne sont pas affectées par l'irradiation UV.

Levulan Kerastick doit être utilisé immédiatement après l'activation. Si l'application de la solution n'est pas effectuée dans les 2 heures suivant l'activation, il faut jeter l'applicateur et utiliser un nouveau Levulan Kerastick.

Solutions reconstituées

L'applicateur Levulan Kerastick est un système à deux composants dans lequel la solution topique est mélangée pour produire une solution à 20 % juste avant l'utilisation. Le Levulan Kerastick est constitué d'un tube en plastique contenant deux ampoules de verre scellées et muni d'un applicateur à l'une des extrémités. L'activation de Levulan Kerastick se fait en mélangeant le contenu des deux ampoules (voir **Posologie et administration : application de Levulan Kerastick**). L'une des ampoules contient 1,5 mL d'une solution d'excipient contenant de l'alcool USP (contenu en éthanol - 48 % v/v), de l'eau, du lauréth-4, de l'isopropanol et du polyéthylèneglycol. L'autre ampoule contient 354 mg de Levulan.

12. PRÉSENTATION

Le Levulan Kerastick pour solution topique à 20 % est offert en unités à dose unique présentées en paquets de 4, 6 ou 12. Le Levulan Kerastick est constitué d'un tube en plastique contenant deux ampoules de verre scellées et muni d'un applicateur à l'une des extrémités. L'une des ampoules contient 1,5 mL d'une solution d'excipient. L'autre ampoule contient 354 mg de Levulan (chlorhydrate d'acide aminolévulinique). Le tube applicateur est recouvert d'une gaine en carton.

13. RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Levulan Kerastick
Clarion Medical Technologies Inc®
Thérapie photodynamique des kératoses actiniques

Le Levulan (chlorhydrate d'acide aminolévulinique) pour la thérapie photodynamique (TPD) des kératoses actiniques (KA) multiples consiste en un traitement combinant le Levulan et la lumière bleue. Lorsque le Levulan est appliqué sur la peau, il s'accumule dans les cellules des lésions. Les cellules qui ont accumulé du Levulan deviennent sensibles à la lumière. Cette sensibilité signifie que les cellules des lésions contenant du Levulan seront détruites lorsqu'elles seront exposées à la lumière bleue.

La première étape de la TPD est l'application de Levulan Kerastick sur les KA du visage ou du cuir chevelu. Une fois le Levulan Kerastick appliqué sur les KA dans le bureau du médecin, les KA deviendront sensibles à la lumière intense (photosensibles). Il faut veiller à maintenir les KA traitées sèches et à l'abri des sources de lumière intense et directe. Quatorze à dix-huit heures après l'application de Levulan Kerastick, vous retournerez chez votre médecin pour recevoir le traitement à la lumière bleue, la deuxième et dernière étape du traitement.

Déroulement du traitement

JOUR 1 - Application de Levulan	JOUR 2 – Exposition à la lumière bleue
17 h 00	7 h 00 à 9 h 00
18 h 00	8 h 00 à 10 h 00
19 h 00	9 h 00 à 11 h 00

Avant le traitement à la lumière bleue, vos KA seront rincées à l'eau courante. On vous donnera des lunettes pour vous protéger les yeux pendant le traitement. La lumière bleue est de faible intensité et ne chauffera pas la peau. Toutefois, pendant le traitement à la lumière, qui dure environ 17 minutes, vous pourriez éprouver des sensations de fourmillement, de piqûre, de brûlure ou de picotement sur les lésions traitées. Ces désagréments, s'ils se manifestent, disparaîtront à la fin du traitement lumineux. Après le traitement, les zones de KA traitées pourraient présenter une rougeur, un gonflement et une desquamation. Toutefois, ces effets sur les lésions sont provisoires et devraient disparaître entièrement dans les 4 semaines suivant le traitement.

Photosensibilité

Après l'application de Levulan Kerastick sur les KA dans le bureau du médecin, vous devriez éviter d'exposer les KA photosensibles directement à la lumière du soleil ou à toute lumière vive à l'intérieur, provenant par exemple de lampes d'examen, de lampes de salle d'opération ou de lampes sans abat-jour situées à proximité, pendant la période précédant le traitement à la lumière bleue. Avant d'aller au soleil, il est recommandé de protéger les lésions traitées en portant un chapeau quelconque en tissu opaque. Les écrans solaires contre les UV ne vous protégeront pas des réactions de photosensibilité.

Si, pour une raison quelconque, vous ne pouvez revenir chez votre médecin pour le traitement à la lumière bleue dans les délais prescrits après l'application de Levulan Kerastick (14 à 18 heures), vous devez continuer à éviter l'exposition des lésions photosensibilisées à la lumière du soleil ou à une lumière intense pendant 30 à 48 heures et communiquer avec votre médecin.

14. PHARMACOLOGIE

Études cliniques

L'AAL et la lumière bleue ont été utilisés dans le traitement de multiples KA situées sur le visage et le cuir chevelu chez 406 patients dans six essais cliniques. Les études de détermination de la dose (du médicament et de la lumière) ont établi que l'application d'une solution de Levulan Kerastick à 20 % suivie de l'administration d'une dose de lumière bleue (417 nm) de 10 J/cm² en 1000 secondes à une densité de puissance de 10 mW/cm² était le traitement le plus efficace. Deux études multicentriques randomisées de phase III identiques ont comparé en tout 243 patients (181 sous AAL contre 62 ne recevant que l'excipient) ayant au total 1909 lésions sur le visage ou le cuir chevelu. Comparativement aux taux de réponse sous excipient, les taux de réponse étaient significativement meilleurs ($p < 0,001$) sous AAL 8 semaines après le traitement initial (83 %) et 4 semaines après le retraitement (91 %). Au total, 10 patients sur 243 (4 %) se sont retirés ou ont été retirés prématurément des essais pivot. Aucun de ces patients ne s'est retiré en raison d'effets indésirables ayant un rapport avec l'étude.

Résumé des études de phase III

	AAL	Excipient
Nombre de patients admis	181	62
Réponse complète de ≥ 75 % des lésions après 8 sem.	77 %	18 %
Réponse complète de ≥ 75 % des lésions après 12 sem. ¹	89 %	13 %
Nombre de lésions étudiées	1403	506
Taux de réponse complète après 8 semaines	83 %	31 %
Taux de réponse complète après 12 semaines ¹	91 %	25 %

¹Les lésions qui n'avaient pas donné de réponse complète après 8 semaines ont été retraitées.

Les résultats de l'analyse des taux de réponse en fonction du sexe, de l'âge et de l'emplacement des lésions sont présentés ci-dessous.

Taux de réponse des sous-groupes

	Disparition de ≥ 75 % des KA après 8 sem.	Disparition de ≥ 75 % des KA après 12 semaines
<i>Sexe</i>		
Masculin	99/134 (74)	106/121 (88)
Féminin	29/32 (91)	27/28 (96)
<i>Âge</i>		
< 65 ans	48/58 (83)	46/47 (98)
≥ 65 ans	80/108 (74)	87/102 (85)
<i>Emplacement des lésions</i>		
Visage	106/128 (83)	108/116 (93)
Cuir chevelu	22/38 (58)	25/33 (76)

Dans le cas des lésions considérées comme ayant donné une réponse complète après 8 semaines, il y a eu un taux de récurrence de 9 % sous Levulan comparativement à 33 % sous l'excipient.

15. TOXICOLOGIE

La quantité estimée de chlorhydrate d'acide aminolévulinique appliquée localement pour le traitement des lésions de kératose actinique (7,5-15 mg) par patient représente environ 3,5 % des 358 mg d'acide aminolévulinique (AAL) qui, selon les estimations, sont synthétisés chaque jour par le corps humain en vue de la production de l'hème. De plus, les effets pharmacologiques et toxicologiques *in vivo* qui peuvent être associés à des taux systémiques élevés d'AAL, de protoporphyrine IX (PpIX) et des autres intermédiaires de la biosynthèse des porphyrines chez l'humain sont bien connus et sont associés à un groupe de troubles du métabolisme appelés porphyries.

À cause des porphyries, la thérapie photodynamique avec l'AAL est l'un des rares cas où existent des renseignements toxicologiques sur l'utilisation chronique (à vie) d'un médicament chez les humains. Les données d'une étude rétrospective semblent indiquer qu'une exposition à vie à de hautes quantités systémiques d'AAL ou de PpIX circulantes ne prédisposent pas à l'apparition d'un cancer et n'ont pas une génotoxicité significative pour les enfants des parents exposés à de fortes concentrations circulantes de ces métabolites. De plus, bien que l'association entre des taux élevés d'AAL et les symptômes neurologiques de la porphyrie aiguë intermittente ait suscité beaucoup d'intérêt, les nombreuses tentatives visant à clarifier le rapport entre les deux ont donné des résultats variables et des conclusions contradictoires. Pour l'instant, il n'y a pas de consensus quant au pouvoir de l'AAL ou d'autres intermédiaires de la biosynthèse des porphyrines de provoquer des effets neurologiques lorsqu'ils sont présents à des taux systémiques élevés pendant des périodes prolongées. La faible dose du médicament et l'unique dose topique utilisée pour la thérapie photodynamique avec l'AAL sont très peu susceptibles d'entraîner des effets toxiques systémiques, neurologiques ou autres.

Toxicité aiguë

Dans des études de toxicité aiguë, l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique allant jusqu'à 300 mg/kg de chlorhydrate d'acide aminolévulinique à des rats ou à des souris mâles et femelles n'a entraîné aucun effet indésirable. Chez des chiens beagle mâles et femelles auxquels avaient été administrés jusqu'à 100 mg/kg en une seule dose intraveineuse, une salivation excessive et des vomissements ont été observés. Des élévations passagères de l'aspartate-aminotransférase et de l'alanine-aminotransférase ont été relevées après administration par voie intraveineuse. Des vomissements ont également été observés au cours d'une étude pharmacocinétique chez des chiens beagle après l'administration d'une dose unique de 11 mg/kg par voie orale (gavage) et par voie intraveineuse.

Dans des études de toxicité dermique aiguë chez le rat, l'administration sous-cutanée de quantités de chlorhydrate d'acide aminolévulinique allant jusqu'à 1000 mg/kg n'a entraîné aucun signe de toxicité à l'exception d'une irritation et/ou d'une lésion au point d'injection. Dans des études de toxicité dermique aiguë portant sur une seule application de chlorhydrate d'acide aminolévulinique à 10-30 % chez des lapins, une irritation dermique légère à modérée a été observée après l'application du placebo et des préparations actives; l'irritation dermique était légèrement plus intense aux doses de chlorhydrate d'acide aminolévulinique plus élevées.

Quatre études de toxicité aiguë ont été effectuées chez des rats ou des souris pour évaluer les effets d'une solution aqueuse d'acide pyrazine-2,5-dipropionique, le principal produit de dégradation du chlorhydrate d'acide aminolévulinique. À une dose de chlorhydrate d'acide aminolévulinique évaluée à 7,5 – 15 mg par patient, l'exposition maximale à l'acide pyrazine-2,5-dipropionique serait de 0,0375 µg par patient. Les valeurs de DL₅₀ de l'acide pyrazine-2,5-dipropionique oral et intrapéritonéal chez les rats sont supérieures à 5000 mg/kg et 1000 mg/kg, respectivement, les doses les plus élevées ayant fait l'objet d'une évaluation par ces voies d'administration.

Carcinogène, génotoxicité

Aucun essai du pouvoir cancérogène à long terme n'a été effectué sur l'AAL.

Études du pouvoir mutagène

Aucune indication d'effet mutagène attribuable à l'AAL n'a été observée dans les quatre études du pouvoir mutagène. Dans le test d'Ames (épreuve de réversion *Salmonella-Escherichia coli* / microsomes de mammifère), aucune augmentation positive n'a été observée avec l'une ou l'autre des souches d'essai. Dans le test d'Ames en présence de rayonnement solaire visible, l'AAL n'a pas provoqué d'augmentation positive du nombre de révertants par boîte avec l'une ou l'autre des souches d'essai après deux doses de rayonnement visible, ou en l'absence de rayonnement solaire visible dirigé. Dans le test de mutation ponctuelle au locus TK sur cellules de lymphome de souris L5178Y, l'AAL a donné des résultats négatifs avec et sans activation métabolique dans les conditions de l'étude. Dans le test du micronoyau de cellules de souris *in vivo*, les résultats obtenus avec l'AAL dans les conditions d'exposition de l'étude ont été considérés comme négatifs.

16. RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE

DUSA Pharmaceuticals Inc. A retrospective study of clinical history in patients with Erythropoietic Protoporphyrin (EPP) and in patients with Acute Intermittent Porphyrin (AIP). Unpublished report; 1998.

Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-ranging study. *Arch Dermatol* 1997;133:727-32.

Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:143-8.

Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992;14:275-92.

Kennedy JC, Marcus SL, Pottier RH. Photodynamic Therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14:289-304.

Webber J, Kessel D, Fromm D. Side effects and photosensitization of human tissues after aminolevulinic acid. *J Surg Res.* 1997;68:31-7.

Webber J; Kessel D; Fromm D. On-line fluorescence of human tissues after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B.* 1997;38:209-14.

Webber J; Kessel D; Fromm D. Plasma levels of protoporphyrin IX in humans after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B* 1997;27:151-3.