

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrMETVIX®

crème topique d'aminolévulinate méthylique

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

Agent antinéoplasique

GALDERMA CANADA INC.
55, Commerce Valley Drive West,
4^e étage
Thornhill (Ontario) L3T 7V9

Date d'approbation initiale :
26 février 2009

Date de révision :
16 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 262828

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	02/2023
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	02/2023
7 Mises en garde et précautions, Neurologique	02/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes :.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	12
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	12
7.1.5 Patients immunodéprimés.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	18
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament	19
9.5 Interactions médicament-aliment	19
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1 Mode d'action	19

10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	21
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
14.1	Essais cliniques par indication.....	23
	Traitement des kératoses actiniques à l'aide de la c-PDT avec METVIX.....	23
	Traitement des kératoses actiniques à l'aide de la DL-PDT avec METVIX.....	26
	Traitement du carcinome basocellulaire superficiel à l'aide de la c-PDT avec METVIX.....	29
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- **Kératoses actiniques**

La crème topique METVIX, en combinaison avec une thérapie par lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm à l'aide de la lampe Atilite CL 128 (thérapie photodynamique classique [c-PDT]) ou en combinaison avec la lumière du jour (thérapie photodynamique par lumière du jour [DL-PDT]), est indiquée pour le traitement des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées sur le visage et le cuir chevelu.

- **Carcinome basocellulaire superficiel primitif**

La crème topique METVIX, en combinaison avec une thérapie par lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm à l'aide de la lampe Atilite CL 128 (thérapie photodynamique classique [c-PDT]), est indiquée pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel primitif en dehors de la zone H du visage (c.-à-d. les oreilles, le nez) confirmé par biopsie lorsque les autres thérapies sont jugées moins adaptées.

1.1 Enfants (< 18 ans)

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de METVIX chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation pédiatrique. Il n'est pas recommandé d'utiliser METVIX chez les enfants (voir la section **7.1.3 Enfants (< 18 ans)**).

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les données probantes émanant des études et de l'expérience cliniques suggèrent l'absence de différence globale relativement à l'innocuité et à l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes.

2 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 **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie de produit.
- Photosensibilité cutanée ou porphyrie.
- Carcinome basocellulaire sclérodermiforme.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- METVIX ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés.
- Éviter le contact avec les yeux ou les muqueuses.
- Éviter tout contact par inadvertance avec une peau saine (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, section **Sensibilité/résistance**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Kératoses actiniques** : 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 traitement par c-PDT avec METVIX en combinaison avec une source lumineuse DEL rouge ou la lumière du jour (DL-PDT) doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après trois mois, et une séance supplémentaire pourrait être nécessaire. L'administration de séances de c-PDT ou de DL-PDT n'est pas recommandée pour le traitement des lésions hyperkératosiques de grade III. Un maximum de 2 g de crème METVIX par séance de traitement doit être appliqué.
- **Carcinome basocellulaire superficiel (en dehors de la zone H du visage)** : Une séance de traitement par c-PDT avec METVIX en combinaison avec une source lumineuse DEL rouge 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 crème METVIX par séance de traitement doit être appliqué.

4.4 Administration

- L'utilisation de crème METVIX sans thérapie photodynamique subséquente (c-PDT ou DL-PDT) n'est pas recommandée.
- Toutes les étapes suivantes doivent être effectuées par un professionnel de la santé portant des gants en nitrile, et les précautions universelles doivent être prises. Les gants en vinyle et en latex n'apportent pas une protection adéquate lorsqu'on utilise ce produit.

c-PDT avec METVIX pour le traitement des kératoses actiniques et du carcinome basocellulaire superficiel

Une séance de c-PDT avec METVIX comprend les étapes suivantes :

1) Préparer la lésion

Avant d'appliquer la crème METVIX, il faut préparer la surface de la lésion de kératose actinique en enlevant les squames et les croûtes à l'aide d'une curette dermique et en grattant légèrement la surface pour la rendre rugueuse (figures 1 et 2) afin de favoriser une meilleure pénétration de la crème et de la lumière dans toutes les parties de la lésion ou du champ d'irradiation de kératose actinique.

Figure 1

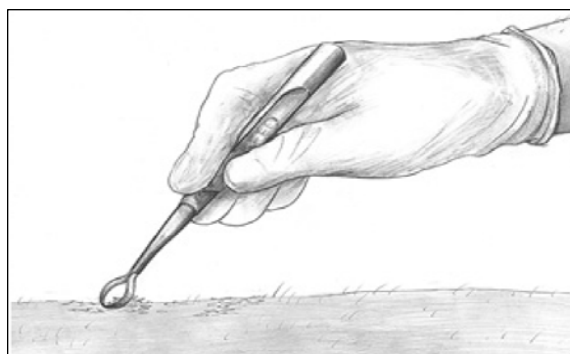


Figure 2



2) Appliquer la crème METVIX

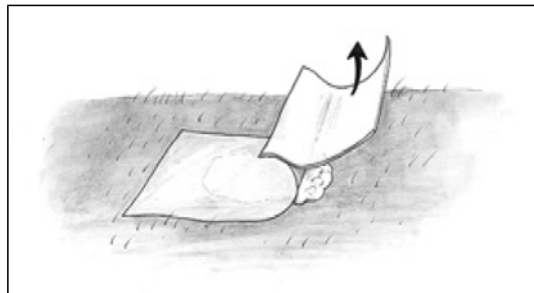
À l'aide d'une spatule, appliquer une couche de la crème METVIX d'environ 1 mm d'épaisseur sur la ou les lésions (sur un champ pouvant atteindre 20 cm², environ) et sur une marge d'environ 5 à 10 mm au pourtour de la lésion. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance de traitement. 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 (figure 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. 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. 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 la crème METVIX et la thérapie photodynamique.

Figure 3



4) Attendre trois heures (au moins 2,5 heures, mais pas plus de quatre heures) (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

La crème METVIX ne doit pas être laissée en place plus longtemps que la durée recommandée.

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 (figure 4).

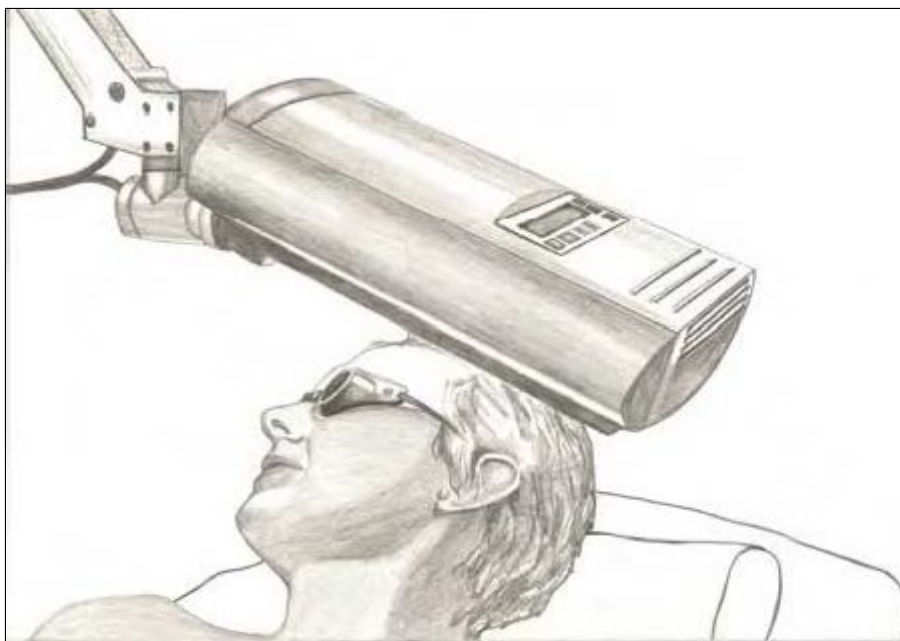
Figure 4



6) Illuminer la zone couverte de METVIX pour traiter les kératoses actiniques (voir la section 7 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 ou du champ d'irradiation de kératose actinique 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 (figure 5).

Figure 5



Il convient d'avertir les patients qu'une sensation passagère de picotement et/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 à la lumière.

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.

Si le traitement par lumière rouge est interrompu ou arrêté pour une raison quelconque, il peut être recommencé. La crème METVIX a été conçue pour être utilisée uniquement avec la lampe approuvée : Aktilite CL 128.

DL-PDT avec METVIX pour le traitement des kératoses actiniques

La DL-PDT avec METVIX peut être utilisée si les conditions météorologiques (idéalement entre $10 \text{ }^\circ\text{C}$ et $35 \text{ }^\circ\text{C}$) permettent un séjour extérieur confortable pendant 2 heures. La lumière du jour peut ne pas suffire pour la DL-PDT avec METVIX de novembre à mars. Si le temps est pluvieux, neigeux ou susceptible de le devenir, la DL-PDT avec METVIX ne devrait pas être

utilisée.

Figure 6



Une séance de traitement à l'aide de la lumière du jour comporte les étapes suivantes :

1) Appliquer l'écran solaire : Un écran solaire doit être appliqué sur toutes les zones exposées au soleil, y compris les zones de traitement, avant la préparation de la lésion. L'écran solaire utilisé doit offrir une protection adéquate (FPS 30 ou plus) et ne doit pas comprendre de filtres physiques (p. ex., dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de fer), car ceux-ci inhibent l'absorption de la lumière visible, ce qui peut nuire à l'efficacité. Seuls les écrans solaires avec filtres chimiques doivent être utilisés avec la procédure par lumière du jour.

2) Préparer la lésion : Lorsque l'écran solaire est sec et avant d'appliquer la crème METVIX, il faut préparer la surface 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 (figures 1 et 2) afin de favoriser une meilleure pénétration de la crème et de la lumière dans toutes les parties de la lésion ou du champ d'irradiation.

3) Appliquer la crème METVIX : Les professionnels de la santé doivent porter des gants en nitrile pendant cette étape, et prendre les précautions universelles. À l'aide d'une spatule, appliquer une couche mince (environ 1 mm) de crème METVIX sur la ou les lésions. Il n'est pas nécessaire de couvrir la ou les lésions.

4) Thérapie par lumière du jour : Les patients doivent aller à l'extérieur après l'application de la crème METVIX ou, au plus tard, 30 minutes après l'application pour éviter l'accumulation excessive de protoporphyrine IX qui entraînerait une douleur accrue au moment de l'exposition à la lumière.

5) Afin de réduire au minimum la douleur et de garantir une efficacité maximale, le patient doit ensuite rester à l'extérieur pendant 2 heures continues en pleine lumière du jour et éviter d'aller à l'intérieur. Les jours de soleil, si le patient n'est pas confortable en plein soleil, il peut s'installer à l'ombre. Les patients doivent s'assurer que la zone traitée est continuellement exposée à la lumière du jour et qu'elle n'est pas couverte.

6) Nettoyer la crème résiduelle : Après la période d'exposition de 2 heures, les patients doivent être avisés de retirer la crème METVIX avec de l'eau et du savon.

4.5 Dose oubliée

Si, pour une raison quelconque, le patient ne peut pas subir le traitement à la lumière rouge trois heures après l'application de METVIX, la crème doit être enlevée par rinçage au moyen d'une compresse de gaze et d'une solution saline, et la région traitée doit être protégée du soleil et de l'exposition prolongée à une lumière intense pendant deux jours.

5 SURDOSAGE

Crème METVIX : Aucun cas de surdosage par la crème METVIX n'a 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 la crème METVIX n'a été signalé. Dans le cas improbable où le médicament serait ingéré, une surveillance et des soins de soutien sont recommandés.

Lumière rouge : Il n'existe aucune information sur une surdose de lumière rouge suivant l'application de la crème 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.

En cas de surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème, 168 mg/g d'aminolévulinate méthylique (sous forme de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique)	Huile d'arachide, alcool cétostéarylique, cholestérol, édétate disodique, glycérol, monostéarate de glycéryle, myristate d'isopropyle, parahydroxybenzoate de méthyle, alcool oléylique, stéarate polyoxyéthylénique, parahydroxybenzoate de propyle, eau purifiée, huile d'amande raffinée, paraffine blanche molle

La crème METVIX est une émulsion huile dans l'eau. La crème METVIX contient du chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique équivalant à 168 mg/g d'aminolévulinate méthylique.

La crème METVIX est conditionnée en tube d'aluminium de 2 grammes scellé par une membrane en aluminium et fermé par un bouchon à vis.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « **ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » de la section 3.

Généralités

Toute photothérapie UV doit être arrêtée avant de commencer le traitement.

c-PDT avec METVIX : 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.

Précautions concernant la photosensibilité et le dispositif – c-PDT avec METVIX :

Après l'application de la crème METVIX, la zone traitée deviendra photosensible. Les patients doivent éviter l'exposition à la lumière, car elle peut donner lieu à une sensation de picotement et/ou de brûlure et causer un érythème ou un œdème au niveau des lésions.

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. Lors d'un traitement par lumière rouge avec la crème METVIX, seule la lampe Aktelite CL est approuvée; aucun autre appareil ne doit être utilisé.

Cardiovasculaire

La douleur ressentie pendant l'exposition à la source lumineuse peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. On a signalé des cas d'hypertension aiguë et de crise hypertensive après l'intervention. Ces cas étaient associés à la douleur ressentie pendant la PDT avec METVIX. L'hypertension grave a été signalée plus fréquemment chez les patients présentant une hypertension au départ, souffrant de douleur grave ou traités pour une lésion d'une grande surface située sur la tête.

Hématologique

La crème METVIX n'a pas été testée chez les patients présentant des anomalies de la coagulation héréditaires ou acquises. Des saignements pourraient survenir en enlevant les squames et les croûtes à l'aide d'une curette dermique. Les patients qui présentent des anomalies de la coagulation héréditaires ou acquises ou ceux qui prennent des anticoagulants peuvent présenter un risque accru de saignement prolongé.

Surveillance et tests de laboratoire

- Il est recommandé de mesurer la pression artérielle chez les patients qui ressentent une douleur grave. On doit interrompre l'illumination (en plus de prendre des mesures particulières, au besoin) si ces patients présentent également une hypertension grave.
- On doit surveiller les signes de confusion ou de désorientation. Si on observe de tels signes, on doit interrompre immédiatement le traitement par la thérapie photodynamique.

Neurologique

Dans de très rares cas, la thérapie photodynamique classique (c-PDT) avec une lampe peut être un facteur précipitant d'amnésie globale transitoire. Même si le mécanisme exact n'est pas connu, le stress et la douleur associés à l'illumination avec la lampe peuvent augmenter le risque de survenue d'une amnésie transitoire.

Ophtalmologique

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**
Il n'y a pas de données sur la fertilité chez l'humain (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

- **Fonction sexuelle**

Il n'y a pas de données sur la fonction sexuelle (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

- **Risque tératogène**

Il n'y a pas de données sur le risque tératogène (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Sensibilité/résistance

L'aminolévulinate méthylique peut causer une sensibilisation au contact de la peau pouvant entraîner de l'eczéma au site d'application, une dermatite de contact allergique ou des réactions plus graves, comme un œdème de Quincke. Les véhicules 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.

On a observé une sensibilisation de contact (allergénicité) chez 14 à 52 % des sujets exposés à METVIX à au moins quatre reprises. Des cas d'œdème de Quincke, d'œdème des paupières et d'œdème du visage ont été signalés après la commercialisation de METVIX. On doit interrompre le traitement chez les patients qui présentent une grave réaction d'hypersensibilité.

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.

Il faut s'attendre à ce que le traitement provoque des rougeurs, un gonflement, une sensation de brûlure et un picotement. Si ces symptômes s'aggravent et persistent plus de trois semaines, le patient doit communiquer avec son médecin.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes :

L'aminolévulinate méthylique par voie intraveineuse s'est révélé tératogène à forte dose chez le lapin (voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). On ne sait pas si la crème METVIX peut porter atteinte au fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte ou si elle peut nuire à la capacité de reproduction.

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si la crème METVIX passe dans le lait maternel. On doit faire preuve de prudence, car de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel.

L'allaitement doit être interrompu pendant 48 heures après l'application de METVIX.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

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.

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de METVIX chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation pédiatrique. La crème METVIX n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Les données probantes émanant des études et de l'expérience cliniques suggèrent l'absence de différence globale relativement à l'innocuité et à l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes.

7.1.5 Patients immunodéprimés

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirable

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 la PDT avec METVIX étaient des réactions phototoxiques locales. Les réactions phototoxiques correspondaient à des réactions localisées au site de traitement, attribuables aux effets toxiques de la thérapie photodynamique. Les symptômes les plus fréquents sont une sensation de douleur et de brûlure sur la peau, qui commence généralement pendant ou peu de temps après l'exposition à la source lumineuse et qui dure pendant quelques heures et disparaît le jour du traitement. Les signes les plus fréquents de phototoxicité sont l'érythème et les squames. La majorité des symptômes sont de gravité légère ou modérée, exigent rarement l'arrêt précoce de l'exposition à la source lumineuse avec la lampe, et persistent pendant 1 à 2 semaines ou parfois plus longtemps.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament signalés dans les essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Études sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la c-PDT avec METVIX :

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 véhicule (études

PC T404/05 et PC T405/05). Les sujets ont reçu une PDT avec soit la crème METVIX, soit la crème véhicule 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 Aktelite CL128 émettant une lumière rouge, à une dose de 37 J/cm².

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

Tableau 1-1 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets présentant des kératoses actiniques dans les études PC T404/05 et PC T405/05 (population évaluable en regard de l'innocuité)

Tout effet indésirable sur la zone traitée	PDT (METVIX + Aktilite) n = 126		PDT (véhicule + Aktilite) n = 105	
	Tous les événements*	Événements graves	Tous les événements*	Événements graves
Sensation de brûlure, de douleur ou d'inconfort cutané	113 (90 %)	28 (22 %)	48 (46 %)	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 cutanée	17 (14 %)	4 (3 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Sensation de chaleur cutanée	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 cutanée	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Effets indésirables en dehors de la zone traitée	13 (10 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Mal de tête	3 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* Légers, modérés ou graves

Une autre étude prospective, randomisée, comparative et multicentrique (étude PC T311/01) comprenait un total de 211 sujets, comptant entre 1 et 8 lésions de kératoses actiniques situées sur le visage ou le cuir chevelu. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir la crème METVIX une seule fois (régime I), ou deux fois à une semaine d'intervalle (régime II). L'application de la crème, maintenue sous pansement occlusif pendant environ trois heures, a été suivie immédiatement d'une thérapie photodynamique (PDT) émettant une dose de lumière de 37 J/cm².

Le tableau 1-2 montre l'incidence et la gravité des effets indésirables du médicament dans cet essai.

Tableau 1-2 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets présentant des kératoses actiniques dans l'étude PC T311/01 (population évaluable en regard de l'innocuité)

	Régime de traitement			
	Régime I – PDT avec METVIX Un traitement (n = 105)		Régime II – PDT avec METVIX Deux traitements à une semaine d'intervalle (n = 106)	
	Tous les événements* n (%)	Événements graves n (%)	Tous les événements* n (%)	Événements graves n (%)
Tout effet indésirable sur la zone traitée				
Sensation de brûlure sur la peau	16 (15 %)	0 (0 %)	20 (19 %)	0 (0 %)
Douleur cutanée	9 (9 %)	0 (0 %)	19 (18 %)	4 (3 %)
Érythème	9 (9 %)	1 (1 %)	11 (10 %)	0 (0 %)
Œdème cutané	2 (2 %)	0 (0 %)	10 (9 %)	1 (1 %)
Picotements	6 (6 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Sensation de picotement sur la peau	1 (1 %)	0 (0 %)	7 (7 %)	0 (0 %)
Démangeaisons	2 (2 %)	0 (0 %)	4 (4 %)	0 (0 %)
Formation de croûtes	1 (1 %)	0 (0 %)	4 (4 %)	0 (0 %)
Réaction toxique de photosensibilité	1 (1 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	2 (2 %)
Ulcération cutanée	1 (1 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Érosion	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Desquamation	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Prurit	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Eczéma	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	1 (1 %)
Toxidermie	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)
Folliculite	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Éruption cutanée	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Éruption	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Effets indésirables en dehors de la zone traitée				
Enflure des lèvres	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ulcération des lèvres	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Réaction allergique	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Infection aggravée	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Inflammation localisée	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)

* Légers, modérés ou graves

** Nombre (%) de sujets ayant présenté au moins un effet indésirable (c.-à-d. si un patient a signalé la même réaction plus d'une fois, il n'a été compté qu'une seule fois dans le tableau)

Études sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la DL-PDT avec METVIX :

Dans les deux études de phase III (études SPR.29102 et SPR.29112), un total de 231 patients atteints de kératoses actiniques ont été traités par DL-PDT avec METVIX sur un côté du visage et du cuir chevelu. Parmi ces 231 patients, 208 ont été traités par c-PDT avec METVIX et 23 par c-PDT avec une crème véhicule du côté controlatéral. Les patients présentaient de 5 à 36 et de 5 à 23 lésions par côté dans les études SPR.29102 et SPR.29112, respectivement. Des effets indésirables locaux ont été signalés moins fréquemment avec la DL-PDT avec METVIX que pour les côtés traités par c-PDT (45,0 % et 60,1 % des sujets, respectivement) (voir le tableau 1-3). Aucun nouvel effet indésirable local n'a été signalé. La DL-PDT avec METVIX était associée à beaucoup moins de douleur par rapport à la c-PDT avec METVIX (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Le tableau 1-3 montre les taux d'incidence des effets indésirables du médicament chez ≥ 1 % des patients dans la population combinée évaluable en regard de l'innocuité de ces deux essais.

Tableau 1-3 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets présentant des kératoses actiniques dans les études européenne et australienne (population évaluable en regard de l'innocuité)

	DL-PDT avec METVIX Côté traité (N = 231)	c-PDT avec METVIX Côté traité (N = 208)	c-PDT avec véhicule Côté traité (N = 23)	Côté traité non spécifique (N = 231)
Système ou organe/terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tous les effets indésirables	104 (45,0 %)	125 (60,1 %)	7 (30,4 %)	6 (2,6 %)
Infections et infestations	1 (0,4 %)	2 (1,0 %)	-	-
Éruption pustuleuse	1 (0,4 %)	2 (1,0 %)	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	104 (45,0 %)	124 (59,6 %)	7 (30,4 %)	-
Dermatite	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)	1 (4,3 %)	-
Érythème	33 (14,3 %)	44 (21,2 %)	4 (17,4 %)	-
Douleur cutanée	12 (5,2 %)	17 (8,2 %)	-	-
Réaction de photosensibilité	15 (6,5 %)	18 (8,7 %)	1 (4,3 %)	-
Prurit	13 (5,6 %)	17 (8,2 %)	1 (4,3 %)	-
Croûtes	21 (9,1 %)	25 (12,0 %)	-	-
Sensation de brûlure sur la peau	12 (5,2 %)	18 (8,7 %)	-	-
Érosion cutanée	-	5 (2,4 %)	-	-
Exfoliation cutanée	2 (0,9 %)	4 (1,9 %)	1 (4,3 %)	-
Hémorragie cutanée*	7 (3,0 %)	8 (3,8 %)	1 (4,3 %)	-
Irritation cutanée	1 (0,4 %)	2 (1,0 %)	-	-
Œdème cutané	2 (0,9 %)	2 (1,0 %)	-	-
Réaction cutanée	24 (10,4 %)	30 (14,4 %)	-	-

* Ce terme inclut l'hémorragie après le traitement, l'hémorragie et l'hémorragie cutanée.

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 liés au traitement dans le groupe de c-PDT avec METVIX (37 % des sujets présentant 65 événements indésirables liés) que dans le groupe avec intervention

chirurgicale (14,6 % des sujets présentant 21 événements indésirables liés). Ces événements indésirables, d'ordre dermatologique pour la plupart, étaient plus fréquents dans le groupe de c-PDT avec METVIX (34 % des sujets présentant 61 événements indésirables dermatologiques) que dans le groupe avec intervention chirurgicale (7,3 % des sujets présentant 8 événements indésirables). Ces événements indésirables sont résumés au tableau 1-4.

Tableau 1-4 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets dans l'étude sur le carcinome basocellulaire superficiel (population évaluable en regard de l'innocuité)

		METVIX (N = 100)		Intervention chirurgicale (N = 96)		
		Léger	Modéré	Léger	Modéré	Grave
Tout événement indésirable		26 (26,0 %)	11 (11 %)	10 (10,4 %)	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)
Troubles généraux et affections au site d'administration	Douleur	1 (1 %)	1 (1 %)	-	-	1 (1,0 %)
Infections et infestations	Toutes	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	Mal de tête	1 (1 %)	-	-	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Toutes	24 (24 %)	9 (9 %)	5 (5,2 %)	1 (1,0 %)	-
	Milium Réaction de photosensibilité	2 (2 %)	-	-	-	-
	Hyperpigmentation cutanée	22 (22 %)	9 (9 %)	-	-	-
	Érythème	-	1 (1 %)	-	-	-
	Cicatrice chéloïde	-	-	-	-	-
	Douleur cutanée	-	-	3 (3,1 %)	-	-
	Prurit	-	-	1 (1,0 %)	-	-
	Cicatrice	-	-	-	1 (1,0 %)	-
Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention	Toutes	-	-	4 (4,2 %)	1 (1,0 %)	-
	Douleur après l'intervention	-	-	2 (2,1 %)	1 (1,0 %)	-
	Lâchage de suture	-	-	2 (2,1 %)	-	-
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Douleur à l'épaule	-	-	1 (1,0 %)	-	-
Actes chirurgicaux et médicaux	Toutes	-	-	2 (2,1 %)	-	-
	Excision des lésions cutanées	-	-	1 (1,0 %)	-	-
	Insertion de sutures	-	-	1 (1,0 %)	-	-

Lié(s) = lien possible, probable ou certain

Les événements indésirables liés les plus couramment signalés étaient attendus : réaction de photosensibilité pour la c-PDT avec METVIX (31 % des sujets présentant 57 événements indésirables) et infection de la plaie pour l'intervention chirurgicale (5,2 % présentant 5 événements indésirables). Un sujet (1,7 %) soumis à l'intervention chirurgicale a signalé des effets indésirables graves. Dans le groupe soumis à la c-PDT avec METVIX, la majorité des événements indésirables étaient de faible intensité.

Effets indésirables survenus lors d'autres essais cliniques

Par ailleurs, des cas de paresthésie, d'urticaire, d'éruption cutanée, d'hypopigmentation de la peau, d'éruption sudorale et de fatigue ont été signalés au cours d'études de phase III dans lesquelles la c-PDT avec METVIX 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.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Études sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la c-PDT avec METVIX :

Troubles oculaires : douleur oculaire, larmoiement accru

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 des tissus sous-cutanés : hyperhidrose

Études sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la DL-PDT avec METVIX :

Troubles oculaires : irritation oculaire, douleur oculaire, enflure oculaire, œdème des paupières, larmoiement accru

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue

Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention : étourdissement pendant le traitement

Troubles du système nerveux : céphalée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : cloques, purpura, sensations cutanées désagréables, enflure cutanée, tiraillement de la peau, enflure du visage

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

On n'a observé aucune anomalie attribuable à la thérapie photodynamique (PDT) avec 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles du système nerveux : Amnésie globale transitoire (y compris état confusionnel et désorientation)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Des cas d'eczéma au site d'application, de dermatite de contact allergique, d'œdème de Quincke, d'œdème des paupières, d'œdème du visage (enflure du visage), d'hypertension, d'éruption pustuleuse (pustule au site d'application) 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 graves; dans certains cas, l'érythème et l'œdème étaient plus étendus ou plus prononcés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 la crème METVIX.

La population traitée se compose surtout de personnes âgées qui prennent plusieurs autres médicaments à action générale; aucun signe d'interaction entre la thérapie photodynamique avec METVIX et ces médicaments n'a été observé.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Des interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 Aktilite CL 128 (lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm) à 37 J/cm², est le fondement de la thérapie photodynamique avec METVIX.

Lorsque METVIX est utilisé avec la lumière du jour, la protoporphyrine IX est continuellement produite et activée dans les cellules cibles durant les 2 heures d'exposition à la lumière du jour, créant un effet micro-phototoxique constant.

10.2 Pharmacodynamie

Voir la section **10.1 Mode d'action** ci-dessus.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

On a étudié l'absorption dermique *in vitro* d'aminolévulinate méthylique radiomarqué 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.

Distribution

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 une 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 l'application topique d'aminolévulinate méthylique.

Métabolisme

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.

Élimination

Après l'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 états pathologiques particuliers

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 comme négligeables en raison de l'accumulation sélective du composé dans les lésions comparativement à la peau normale et étant donné que l'absorption systémique est en général minime après l'administration topique (voir la section **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer au réfrigérateur, à une température entre 2 et 8 °C.

Utiliser le contenu dans les 3 mois suivant l'ouverture. Le produit ne doit pas être utilisé après 24 heures sans réfrigération.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On a observé une sensibilisation de contact (allergénicité) avec l'utilisation de la crème METVIX (voir les sections **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **14 ESSAIS CLINIQUES**). Les personnes qui manipulent la crème 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.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

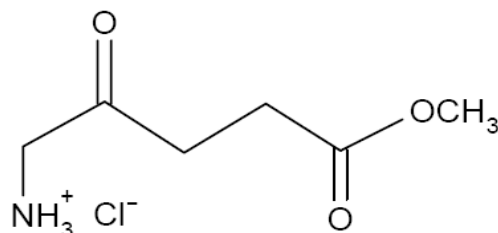
Substance pharmaceutique

Nom propre : 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 de structure :



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; pKa = 8,1.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement des kératoses actiniques à l'aide de la c-PDT avec METVIX

Essais contrôlés par placebo

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les études PC T404/05 et PC T405/05 étaient des études de phase III randomisées, à double insu contrôlées par placebo et à groupes parallèles, conçues pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la c-PDT avec METVIX pour le traitement des kératoses actiniques. Au total, 1555 kératoses actiniques non hyperkératosiques ont été étudiées chez 211 sujets. Les patients ont été traités par c-PDT avec METVIX à l'aide de la lampe Aktelite CL128 à la dose recommandée de 37 J/cm². Une seconde séance de traitement a été effectuée sept jours plus tard. Tous les patients dans les deux études étaient de race blanche. Le sexe, l'âge et le type de peau étaient similaires 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 clinique complète 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 clinique complète trois mois après le traitement, le sujet était évalué comme « répondeur complet ».

Tableau 2-1 : Caractéristiques démographiques des patients dans les études contrôlées par placebo sur les kératoses actiniques

	Étude PC T404/05 (étude 1)			Étude PC T405/05 (étude 2)			Globalement		
	c-PDT avec METVIX n = 49	c-PDT avec véhicule n = 47	Total n = 96	c-PDT avec METVIX n = 57	c-PDT avec véhicule n = 58	Total n = 115	c-PDT avec METVIX n = 106	c-PDT avec véhicule n = 105	Total n = 211
Sexe, n (%)									
Hommes	42 (86)	37 (79)	79 (82)	46 (81)	45 (78)	91 (79)	88 (83)	82 (78)	170 (81)
Femmes	7 (14)	10 (21)	17 (18)	11 (19)	13 (22)	24 (21)	18 (17)	23 (22)	41 (19)
Âge (années)									
Moyenne	66,1	66,7	66,4	69,5	67,0	68,2	67,9	66,8	67,4
(ET)	(10,2)	(9,2)	(9,7)	(9,0)	(10,4)	(9,8)	(9,7)	(9,8)	(9,7)
Plage	43 – 86	48 – 89	43 – 89	47 – 88	41 – 90	41 – 90	43 – 88	41 – 90	41 – 90
Nombre (%) de patients âgés de ≤ 65 ans et de > 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 pour 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 le véhicule à ce chapitre ($p < 0,0001$).

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

	Étude 1		Étude 2	
	c-PDT avec METVIX n = 49	c-PDT avec véhicule n = 47	c-PDT avec METVIX n = 57	c-PDT avec véhicule n = 58
Nombre et pourcentage de réponses complètes	29 59,2 %	7 14,9 %	39 68,4 %	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 le véhicule.

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

		Étude 1		Étude 2	
		c-PDT avec METVIX n = 363	c-PDT avec véhicule n = 360	c-PDT avec METVIX n = 418	c-PDT avec véhicule 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 %)

[†] $p < 0,0001$

* La population de l'analyse selon l'intention de traiter de l'étude 2 incluait un patient du groupe PDT avec METVIX 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 total de lésions de grades 1 et 2.

RC = réponse complète

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

Études contrôlées par comparateur actif

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Une étude randomisée, ouverte, de non-infériorité (étude PC T311/01) visait à comparer deux régimes de traitement par c-PDT avec METVIX chez des patients présentant des lésions de kératose actinique cliniquement confirmées (moyenne de 2 lésions/patient, plage : 1-8) sur le visage ou le cuir chevelu. Un total de 211 patients présentant 413 lésions ont été inclus dans l'étude. La crème METVIX a été appliquée 3 heures avant l'illumination par une source lumineuse DEL avec une longueur d'onde moyenne de 630 nm et une dose de 37 J/cm².

Régime I : Les patients ont été traités une fois par c-PDT avec METVIX. Un traitement supplémentaire a été appliqué sur les lésions pour lesquelles la réponse n'était pas complète lors de la visite de 3 mois.

Régime II : Le traitement par c-PDT avec METVIX se composait de deux séances à une semaine d'intervalle.

Tous les patients se sont livrés à une évaluation clinique trois mois après leur traitement final avec METVIX.

Tous les patients de cette étude étaient de race blanche. Le sexe, l'âge et le type de peau étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

Tableau 2-4 : Caractéristiques démographiques des patients – Étude PC T311/01

	Régime I n = 105	Régime II n = 106
Sexe, n (%)		
Hommes	41 (39)	41 (39)
Femmes	64 (61)	65 (61)
Âge (années)		
Moyenne (écart-type)	69 (10)	68 (11)
Plage	44-91	44-96
Type de peau, n (%)		
I	7 (7)	8 (8)
II	59 (56)	58 (55)
III	27 (26)	31 (29)
IV	9 (9)	7 (7)
V	3 (3)	2 (2)

Résultats de l'étude

Les taux de réponse complète des patients (c.-à-d. la proportion de patients chez qui la réponse clinique de toutes les lésions a été complète) et les taux de réponse complète des lésions pour chaque groupe de traitement sont présentés dans les tableaux 2-5 et 2-6, respectivement.

Tableau 2-5 : Réponse complète des patients – Étude PC T311/01

Régime I		Régime II	
À la fin de l'étude PP et ITT* n = 105	Après une séance seulement PP et ITT* n = 105	À la fin de l'étude PP* n = 100	À la fin de l'étude ITT* n = 106
93 (89 %) ¹	77 (73 %)	80 (80 %)	83 (78 %)

* PP = analyse selon le respect du protocole; ITT = analyse selon l'intention de traiter. Les valeurs ITT et PP étaient les mêmes pour le régime I.

¹ Comprend 27 % des patients traités de nouveau après 3 mois.

À la fin de l'étude, le régime I s'est avéré non inférieur au régime II en ce qui a trait au critère principal d'évaluation du taux de réponse complète des patients, avec une différence de moins de 1 %, ce qui est bien inférieur à la marge de non-infériorité prédéfinie de 15 %.

Tableau 2-6 : Réponse complète des lésions – Étude PC T311/01

	Régime I		Régime II	
	À la fin de l'étude PP et ITT*	Après une séance seulement PP et ITT*	À la fin de l'étude PP*	À la fin de l'étude ITT*
Globalement (visage et cuir chevelu, grade 1 et grade 2)	183/198 (92 %)	161/198 (81 %)	175/202 (87 %)	185/215 (86 %)
Grade 1	96/99 (97 %)	92/99 (93 %)	76/85 (89 %)	85/95 (89 %)
Visage	90/93 (97 %)	86/93 (92 %)	71/79 (90 %)	80/89 (90 %)
Cuir chevelu	6/6 (100 %)	6/6 (100 %)	5/6 (83 %)	5/6 (83 %)
Grade 2	87/99 (88 %)	69/99 (70 %)	95/113 (84 %)	95/115 (83 %)
Visage	81/91 (89 %)	65/91 (71 %)	79/93 (85 %)	79/95 (83 %)
Cuir chevelu	6/8 (75 %)	4/8 (50 %)	16/20 (80 %)	16/20 (80 %)

* PP = population conforme au protocole; ITT = population avec intention de traiter. Les valeurs ITT et PP étaient les mêmes pour le régime I.

Traitement des kératoses actiniques à l'aide de la DL-PDT avec METVIX

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de la thérapie photodynamique avec la lumière du jour (DL-PDT) avec METVIX ont été comparées à celles de la thérapie photodynamique classique (c-PDT) avec METVIX dans deux études cliniques randomisées, avec comparaison intra-individuelle et investigateur en aveugle menées en Europe (étude SPR.29112) et en Australie (étude SPR.29102), incluant un total de 231 patients présentant des kératoses actiniques. Parmi ces patients, un petit groupe de 23 patients présentant des kératoses actiniques a été inclus dans l'étude européenne pour comparer la DL-PDT avec METVIX à la c-PDT avec véhicule.

Les sujets de l'étude européenne (n = 131) étaient à prédominance masculine (92 %), avec un âge moyen de 73,0 ans (plage de 47 à 91 ans) et tous étaient de race blanche sauf 1. Les sujets de l'étude australienne (n = 100) étaient également à prédominance masculine (75 %), avec un âge moyen de 66,9 ans (plage de 42 à 90 ans) et tous étaient de race blanche. Les sujets de l'étude européenne avaient tendance à avoir une peau légèrement plus foncée

(principalement à phototype de peau II) par rapport aux sujets de l'étude australienne (principalement à phototype de peau I, voir le tableau 2-7).

Tableau 2-7 : Caractéristiques démographiques des patients et caractéristiques de l'affection – Études SPR.29102 et SPR.29112 (population ITT)

	Étude européenne SPR.29112 (n = 131)*		Étude australienne SPR.29102 (n = 100)	
Sexe				
Hommes	121 (92,4 %)		75 (75,0 %)	
Femmes	10 (7,6 %)		25 (25,0 %)	
Âge (années)				
Moyenne (écart-type)	73,0 (9,5)		66,9 (10,5)	
Plage	(47, 91)		(42, 90)	
Nombre (%) de patients âgés de < 65 ans et de ≥ 65 ans				
< 65 ans	21 (16,0 %)		41 (41,0 %)	
≥ 65 ans	110 (84,0 %)		59 (59,0 %)	
Nombre (%) de patients pour chaque type de peau				
I	11 (8,4 %)		56 (56,0 %)	
II	86 (65,6 %)		33 (33,0 %)	
III	27 (20,6 %)		11 (11,0 %)	
IV	7 (5,3 %)		0 (0 %)	
	Côté traité par DL-PDT avec METVIX**	Côté traité par c- PDT avec METVIX**	Côté traité par DL-PDT avec METVIX	Côté traité par c- PDT avec METVIX
Nombre de lésions traitées	957	960	1379	1372
Visage	483 (50,5 %)	500 (52,1 %)	1038 (75,3 %)	1011 (73,7 %)
Cuir chevelu	474 (49,5 %)	460 (47,9 %)	341 (24,7 %)	361 (26,3 %)
Intensité des lésions traitées				
Légère	554 (57,9 %)	555 (57,8 %)	1335 (96,8 %)	1322 (96,4 %)
Modérée	403 (42,1 %)	405 (42,2 %)	44 (3,2 %)	50 (3,6 %)

* Comprend le groupe 1 (n = 108) : DL-PDT avec METVIX vs c-PDT avec METVIX et le groupe 2 (n = 23) : DL-PDT avec METVIX vs c-PDT avec véhicule

** Groupe 1 (n = 108) : Patients DL-PDT avec METVIX vs c-PDT avec METVIX

Les lésions de kératoses actiniques dans l'étude européenne ont été définies comme « légères » (légèrement palpables, plus faciles à sentir qu'à voir) ou « modérées » (modérément épaisses, faciles à sentir et à voir), tandis que celles dans l'étude australienne se limitaient à des lésions « légères ». Dans l'étude européenne, le pourcentage de traitement global des lésions légères était légèrement plus élevé (58 % des lésions légères des deux côtés, contre 42 % des lésions modérées des deux côtés) et les patients présentaient en moyenne 9 lésions/côté (plage : 5-23). Dans l'étude australienne, la plupart des lésions étaient légères des deux côtés (environ 96 %) et les patients comptaient en moyenne 14 lésions/côté (plage : 5-36). Pour les deux études, le nombre, l'emplacement et la gravité des lésions étaient similaires entre les côtés traités (voir le tableau 2-7).

L'objectif principal d'efficacité des deux études était de montrer la non-infériorité de la DL-PDT avec METVIX par rapport à la c-PDT avec METVIX concernant le taux de réponse complète sujet-lésion (défini comme la variation en pourcentage entre les lésions au départ et le nombre total de lésions traitées par côté) à la semaine 12 après un seul traitement, chez les patients avec des kératoses actiniques légères ou modérées pour l'étude européenne et des kératoses actiniques légères pour l'étude australienne. Un objectif principal d'innocuité dans l'évaluation de la douleur maximale des sujets au cours de la première séance de traitement figurait également dans les deux études. La réponse complète par sujet-côté (définie comme l'absence totale de lésion sur un côté de traitement) était un critère clé d'évaluation secondaire dans les deux études. Les patients ont été traités sur un côté du visage ou du cuir chevelu par DL-PDT avec METVIX et du côté controlatéral par c-PDT avec METVIX à l'aide de la lampe Aktelite CL128 le jour 1. Dans l'étude australienne, un second traitement a été autorisé à la semaine 12 pour les lésions sans réponse ou les nouvelles lésions. Dans l'étude européenne, une comparaison entre la DL-PDT avec METVIX et la c-PDT avec véhicule a été effectuée à l'aide de la réponse sujet-lésion afin d'évaluer la sensibilité de l'étude pour détecter les différences.

Résultats des études

Les résultats des deux études ont démontré que la DL-PDT avec METVIX est non inférieure à la c-PDT avec METVIX pour traiter les lésions de kératoses actiniques en fonction du pourcentage de variation par rapport au départ de la réponse complète par sujet-lésion à la semaine 12 après un traitement (voir le tableau 2-8).

Dans l'étude européenne, la variation moyenne en pourcentage des taux de réponse complète par sujet-lésion (légère ou modérée) par rapport au départ était de 70,1 % contre 73,6 % pour les côtés traités par la DL-PDT contre la c-PDT, respectivement (IC à 95 % de la différence de traitement moyenne : [-9,5; 2,4], population conforme au protocole : n = 96). Dans l'étude australienne, la variation moyenne en pourcentage des taux de réponse complète par sujet-lésion (lésions légères seulement) par rapport au départ était de 89,2 % contre 92,8 % pour les côtés traités par la DL-PDT contre la c-PDT, respectivement (IC à 95 % de la différence de traitement moyenne : [-6,8; -0,3], population conforme au protocole : n = 90).

Dans les deux études, les taux de réponse complète par sujet-côté (absence totale de lésion sur un côté de traitement) ont été plus bas que les taux de réponse par lésion en raison du nombre élevé de lésions par côté. Dans l'étude européenne, qui comprenait une proportion plus élevée de lésions modérées par rapport à l'étude australienne, le taux de réponse complète par sujet-côté était de 15,7 % contre 24,1 % pour les côtés traités par la DL-PDT contre la c-PDT, respectivement (population ITT : n = 108). Dans l'étude australienne, le taux de réponse complète par sujet-côté était de 49,5 % contre 62,6 % pour les côtés traités par la DL-PDT contre la c-PDT, respectivement.

Tableau 2-8 : Variation moyenne en pourcentage des taux de réponse complète par sujet-lésion et des taux de réponse complète par sujet-côté à la semaine 12

		Étude européenne SPR.29112 ⁽¹⁾		Étude australienne SPR.29102 ⁽¹⁾	
		METVIX Côté traité par DL-PDT	METVIX Côté traité par c- PDT	METVIX Côté traité par DL-PDT	METVIX Côté traité par c-PDT
Critère d'évaluation principal : taux de réponse complète par sujet-lésion⁽¹⁾					
PP*	N	96	96	90	90
	Moyenne (écart-type)	70,1 (27,4)	73,6 (25,5)	89,2 (15,0)	92,8 (14,1)
	Différence de traitement (écart-type) : (DL-PDT avec METVIX) – (c-PDT avec METVIX), [IC à 95 %]	-3,5 (29,3) [-9,5; 2,4]		-3,5 (15,6) [-6,8; -0,3]	
ITT/ pire des scénarios*	N	108	108	98	98
	Moyenne (écart-type)	68,4 (27,7)	71,5 (27,6)	86,5 (21,3)	89,9 (21,0)
Critère d'évaluation secondaire : taux de réponse complète par sujet-côté					
ITT/ pire des scénarios*	N	108	108	99	99
	Réponse complète (taux)	17 (15,7 %)	26 (24,1 %)	49 (49,5 %)	62 (62,6 %)

* PP = analyse selon le respect du protocole; ITT/pire des scénarios = analyse selon l'intention de traiter, avec les valeurs manquantes considérées comme une « réponse non complète »

⁽¹⁾ Lésions légères et modérées pour l'étude SPR.29112 et lésions légères pour l'étude SPR.29102

Selon l'évaluation des patients de la douleur maximale liée au traitement (sur une échelle en 11 points de 0 à 10) pendant la première séance de traitement, la DL-PDT avec METVIX était beaucoup moins douloureuse que la c-PDT avec METVIX, avec une évaluation de la douleur de 0,8 (écart-type de 1,2) contre 5,7 (écart-type de 2,3) ($p < 0,001$) dans l'étude australienne et de 0,7 (écart-type de 1,3) contre 4,4 (écart-type de 2,8) ($p < 0,001$) dans l'étude européenne.

Dans l'étude européenne, dans le petit groupe de 23 patients inclus pour comparer la DL-PDT avec METVIX à la c-PDT avec véhicule, la variation moyenne en pourcentage du taux de réponse complète par sujet-lésion par rapport au départ était de 78,3 % avec la DL-PDT avec METVIX et de 61,2 % avec la c-PDT avec véhicule ($p = 0,005$), confirmant la sensibilité de l'étude pour détecter les différences. Le taux de réponse complète par sujet-côté était de 21,7 % avec la DL-PDT avec METVIX contre 13,0 % avec la c-PDT avec véhicule ($p = 0,32$).

Dans les deux études, peu importe si le temps était ensoleillé ou nuageux, l'efficacité a été démontrée.

Traitement du carcinome basocellulaire superficiel à l'aide de la c-PDT avec METVIX

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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 c-PDT (METVIX + Aktilite CL128) ont été comparés à ceux observés chez 96 patients soumis à une excision chirurgicale.

Un total de 196 sujets ont été inscrits dans les 27 sites, dont 66 (33,7 %) étaient des femmes et 130 (66,3 %) étaient des hommes. L'âge moyen était de 63,8 ans (de 31 à 92 ans). Tous les sujets étaient de race blanche. Sur les 196 sujets formant la population en intention de traiter et évaluable en regard de l'innocuité, 100 ont été assignés de façon aléatoire à la c-PDT avec METVIX et 96 à une excision chirurgicale. Il n'y avait aucune différence notable entre les groupes traités quant aux caractéristiques démographiques (voir le tableau 2-9). Vingt-trois sujets (11,7 %) ont abandonné l'étude et 14 autres (7,1 %) ont été exclus de l'analyse selon le respect du protocole (PP). La population conforme au protocole (PP) comprenait 96 sujets assignés de façon aléatoire à la c-PDT avec METVIX et 86 sujets assignés de façon aléatoire à l'excision chirurgicale.

Tableau 2-9 : Données démographiques des patients pour l'étude sur le carcinome basocellulaire superficiel (population ITT)

		c-PDT avec METVIX	Intervention chirurgicale	TOTAL
Sexe	N	100 (100 %)	96 (100 %)	196 (100 %)
	Hommes	64 (64,0 %)	66 (68,8 %)	130 (66,3 %)
	Femmes	36 (36,0 %)	30 (31,3 %)	66 (33,7 %)
Âge (années)	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 évaluables

ET = écart-type

Le critère d'efficacité principal 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 secondaires 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 de l'étude

Trois mois après le dernier traitement, la réduction du nombre de lésions par sujet était de plus de 90 % dans la population PP des groupes de la c-PDT avec METVIX et de l'intervention chirurgicale, soit 92 % et 99 %, respectivement. Les résultats de la population ITT pour la dernière observation reportée (LOCF) sont presque identiques pour les deux groupes (87,4 % et 89,4 % respectivement). Les principaux résultats figurent au tableau 2-10.

Tableau 2-10 : Réduction du nombre de lésions par sujet traité par la c-PDT avec METVIX comparativement à l'intervention chirurgicale, 3 mois après le dernier traitement

Population		Réduction en pourcentage du nombre de lésions		
		c-PDT avec METVIX	Intervention chirurgicale	IC à 95 %
PP	Moyenne des moindres carrés ± erreur type de la moyenne ± ET	n = 96 92,2 ± 1,8 94,5 ± 21,1	n = 86 99,2 ± 1,9 99,4 ± 5,4	[-12,1; -1,9]
Population ITT-LOCF	Moyenne des moindres carrés ± erreur type de la moyenne ± ET	n = 100 87,4 ± 3,1 90,8 ± 27,8	n = 96 89,4 ± 3,1 90,1 ± 29,6	[-10,6; 6,6]

PP – par protocole ITT – intention de traiter
 LOCF : dernière observation reportée IC : intervalle de confiance
 MC : moindres carrés
 ET : écart-type

En ce qui concerne les paramètres secondaires, l'efficacité de l'intervention chirurgicale a été supérieure à celle de la c-PDT avec METVIX à partir du mois 6 après le dernier traitement. Pour la population ITT-LOCF, la réduction moyenne du nombre de lésions par sujet était de 84 % dans le groupe c-PDT avec METVIX contre 92 % dans le groupe de l'intervention chirurgicale, 6 mois après le dernier traitement ($p = 0,043$) et de 79 % contre 92 %, 12 mois après le dernier traitement ($p = 0,004$). Pour les lésions à RC à 3 mois, 91 % étaient maintenues ainsi à 12 mois comparativement à 100 % des cas pour l'intervention chirurgicale.

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 c-PDT avec METVIX étaient supérieurs à ceux du groupe de l'intervention chirurgicale ($p < 0,001$). Se reporter au tableau 2-11 pour les détails. Douze mois après le dernier traitement, l'investigateur a déterminé que les résultats esthétiques étaient supérieurs après la c-PDT avec METVIX qu'après l'intervention chirurgicale.

($p < 0,001$), le taux de réussite étant respectivement de 92,8 % et de 51,2 %. Douze mois après le dernier traitement, 64,7 % des lésions présentaient d'excellents résultats esthétiques avec la c-PDT avec METVIX contre 18,8 % avec l'intervention chirurgicale. Aucun résultat esthétique médiocre n'a été observé dans le groupe c-PDT avec METVIX tandis que cinq résultats (4,8 %) ont été évalués comme médiocres pour le groupe intervention chirurgicale.

Tableau 2-11 : Résultat esthétique, évalué par l'investigateur 3, 6 et 12 mois après le dernier traitement

		c-PDT avec METVIX	Intervention chirurgicale	valeur p (1)
Après 3 mois (cas observés)	N	92 (100,0 %)	87 (100,0 %)	< 0,001
	Réussite	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
	Réussite	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
	Réussite	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

Réussite = excellent ou bon résultat esthétique

Échec = résultat esthétique moyen ou médiocre

L'efficacité à long terme de la c-PDT avec METVIX 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 (RC) des lésions de CBCs était semblable à celui observé avec la lampe Atilite CL128 à 12 mois, mais n'était que de 29 à 60 % 60 mois après le traitement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité de doses uniques : Des études de toxicité de doses uniques chez le rat et la souris ont été menées en utilisant deux voies d'administration différentes (tableau 3-1). Aucune toxicité particulière n'a été observée après l'administration orale de 2000 mg/kg. Il a été établi que la dose létale minimale aiguë d'aminolévulinate méthylique par administration intraveineuse était aux alentours de 925 mg/kg chez la souris et de 1430 à 1500 mg/kg chez le rat.

Tableau 3-1 : Études de toxicité de doses uniques

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

Toxicité de doses multiples : Les études de toxicité de doses multiples 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 (véhicule)	Doses (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux et sexe
Rat	IV; une fois par jour pendant 7 jours consécutifs	Crème (sérum physiologique)	250 750	3 M, 3 F 3 M, 3 F
Rat	IV; une fois par jour pendant 14 jours consécutifs	Crème (sérum physiologique)	50 200 800/600*	10 M, 10 F 10 M, 10 F 10 M, 10 F

* Dose initiale de 800 mg/kg/jour, réduite à 600 mg/kg/jour à partir du jour 3, après la détection d'importants signes cliniques 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 reliée à la dose s'est manifestée chez 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.

Cancérogénicité :

Aucune étude à long terme évaluant le potentiel cancérogène de l'aminolévévinate méthylique n'a été menée.

Génotoxicité :

L'aminolévévinate méthylique n'a eu aucun effet génotoxique dans le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique. L'aminolévévinate méthylique n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois, en présence ou en l'absence de lumière. Le résultat du 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 du nombre de cellules dépendante de la dose. 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	Voie d'administration; schéma posologique	Forme posologique (véhicule)	Dose
Test d'Ames	<i>in vitro</i> ; dose unique	Crème (eau purifiée)	En µg/plaque : de 8 à 5000
Test d'Ames	<i>in vitro</i> avec photoactivation; dose unique	Crème (eau purifiée)	En µg/plaque : de 5 à 5000
Aberrations chromosomiques – cellules ovariennes de hamster chinois	<i>in vitro</i> avec photoactivation; dose unique	Crème (eau purifiée)	En µg/ml : de 24,45 à 1816
Induction du micronoyau	IV; une fois par jour pendant 2 jours consécutifs	Crème (eau purifiée)	En mg/kg : 250 500 1000

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Une dose topique maximale chez l'humain de 2 g de METVIX (168 mg/g d'aminolévévinate méthylique) contenant 420 mg de chlorhydrate d'aminolévévinate 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 calculer l'exposition systémique chez l'humain en multiples de la dose chez l'animal.

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 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 lié 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 lié 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 comparativement au groupe témoin. La DSENO (dose sans effet nocif observé) pour le fœtus était de 350 mg/kg/jour d'aminolévulinate méthylique chez les rates gravides (2100 mg/m², soit 811 fois la dose topique maximale 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 DSENO pour le fœtus était de 100 mg/kg/jour d'aminolévulinate méthylique chez les lapines gravides (1200 mg/m², soit 463 fois la dose topique maximale 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 lié 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 recevant 250 et 500 mg/kg/jour. La DSENO était de 125 mg/kg/jour de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique (750 mg/m², soit 290 fois la dose topique maximale chez l'humain, basée sur des comparaisons en mg/m² et une absorption systémique maximale d'environ 1 %).

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 graves.

Tableau 3-4 : Études de tolérance locale

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

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

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**METVIX**®

crème topique d'aminolévulinate méthylique

Lisez attentivement ceci avant de commencer à utiliser METVIX et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements concernant METVIX.

Mises en garde et précautions importantes

- La crème METVIX ne doit être administrée que par un professionnel de la santé expérimenté.
- Il faut faire attention en appliquant la crème sur votre peau afin d'éviter tout contact accidentel avec la peau. Évitez tout contact avec vos yeux ou vos muqueuses.

Pour quoi METVIX est-il utilisé?

METVIX est une crème utilisée dans le cadre d'une luminothérapie pour soigner les adultes atteints de ce qui suit :

- Une tumeur cutanée précancéreuse sur le visage et le cuir chevelu appelée kératose actinique (KA). La crème METVIX n'est utilisée que pour les lésions de KA fines et non pigmentées. Les luminothérapies utilisées pour traiter la KA sont la lumière du jour et la diode électroluminescente (DEL) rouge.
- Le carcinome basocellulaire superficiel primitif (un cancer de la peau) lorsque les autres traitements ne conviennent pas. La crème METVIX est utilisée pour traiter les lésions localisées sur le visage sauf sur les oreilles, le nez, la lèvre supérieure, les yeux et les tempes. La luminothérapie utilisée pour traiter le carcinome basocellulaire superficiel primitif est la lumière DEL.

Comment METVIX agit-il?

L'ingrédient médicamenteux dans la crème METVIX est le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique. Le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique, lorsqu'il est appliqué sur la peau, la rend sensible à la lumière. Une fois la crème appliquée sur la peau, les zones touchées absorbent le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique contenu dans la crème. Une substance chimique se forme, puis les zones de la peau touchées sont exposées à la lumière. En présence de lumière, cette substance chimique détruit les cellules précancéreuses et cancéreuses.

Quels sont les ingrédients dans METVIX?

Ingrédients médicamenteux : chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique

Ingrédients non médicamenteux : Huile d'arachide, alcool cétostéarylique, cholestérol, édétate disodique, glycérol, monostéarate de glycéryle, myristate d'isopropyle, parahydroxybenzoate de méthyle, alcool oléylique, stéarate polyoxyéthylénique, parahydroxybenzoate de propyle, eau purifiée, huile d'amande raffinée, paraffine blanche molle.

METVIX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

crème, 168 mg/g

Ne prenez pas METVIX si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique, à l'un des ingrédients de la crème METVIX ou de son emballage. La crème METVIX contient de l'huile d'arachide et de l'huile d'amande;
- vous avez une sensibilité de la peau à la lumière ou une porphyrie;
- vous avez un cancer basocellulaire sclérodermiforme (type de cancer basocellulaire).

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant d'utiliser METVIX. Parlez des affections ou des problèmes de santé que vous présentez, notamment si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si la crème METVIX peut porter atteinte à l'enfant à naître;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si la crème METVIX passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant un traitement par la crème METVIX;
- vous avez ou avez eu un cancer de la peau ou d'autres tumeurs cutanées sur le corps;
- vous avez des problèmes de saignement, ou vous prenez des médicaments pour prévenir ou traiter les caillots sanguins.
- vous présentez une hypertension artérielle. La douleur associée au traitement par la crème METVIX pourrait entraîner une augmentation de votre pression artérielle;
- vous êtes traités aux rayons ultraviolets (UV) (p. ex., lit de bronzage, photothérapie pour un autre trouble cutané).

Autres mises en garde à connaître :

Luminothérapie

La zone traitée deviendra sensible à la lumière une fois que la crème sera appliquée. Si vous êtes traité avec :

- Source lumineuse DEL rouge (pour les KA ou le cancer de la peau) :
 - Vous devez protéger la zone traitée avec un pansement spécial pendant les 3 heures précédant la luminothérapie.
 - Évitez d'exposer la zone traitée à la lumière. Cela inclut le soleil ou une lumière intérieure intense (p. ex. lampes d'examen, lampes de salle d'opération, lits de bronzage ou lumières proches). **La crème solaire ne protège pas les zones traitées de votre peau contre la sensibilité à la lumière.** Portez des vêtements de protection (par exemple, un chapeau à larges bords) pour vous protéger de la lumière.
 - Protégez la zone traitée du froid extrême en portant des vêtements ou en restant à l'intérieur.

- La crème doit être rincée si, pour une raison quelconque, le traitement par lumière rouge ne peut être achevé après l'application de la crème. La zone d'application de la crème doit être protégée de la lumière naturelle et artificielle pendant au moins 48 heures.
- Une fois la luminothérapie terminée :
 - Les zones traitées doivent être recouvertes et protégées de la lumière du soleil naturelle ou artificielle pendant au moins 48 heures.
 - Des rougeurs, une enflure, des brûlures et des picotements sont à prévoir à la suite de la luminothérapie. Consultez votre professionnel de la santé si ces symptômes s'aggravent et durent plus de 3 semaines.
 - Dans de très rares cas, l'exposition à la lumière DEL rouge pourrait entraîner une perte de mémoire temporaire (y compris la confusion ou la désorientation). Bien que cet effet secondaire soit rare, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé si vous ressentez ce symptôme.
- Lumière du jour (pour les KA seulement)
 - Cette luminothérapie peut être utilisée si les conditions météorologiques (idéalement entre 10 °C et 35 °C) permettent un séjour extérieur confortable pendant 2 heures.
 - La lumière du jour ne doit pas être utilisée si le temps est pluvieux, neigeux ou susceptible de le devenir. De novembre à mars, les conditions de lumière du jour peuvent ne pas être suffisantes.
 - Éliminez la crème avec du savon et de l'eau si vous n'êtes pas en mesure d'aller à l'extérieur comme prévu après avoir quitté le bureau de votre professionnel de la santé. Protégez la zone d'application de la crème METVIX de la lumière naturelle et artificielle pendant au moins 48 heures.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec METVIX :

- d'autres médicaments sensibles à la lumière. Lorsqu'on les utilise en même temps que METVIX, le risque d'effets secondaires est plus élevé (par exemple, réactions cutanées en cas d'exposition à la lumière);
- des cosmétiques, comme les savons et les hydratants, et des écrans solaires.

Comment vais-je recevoir le traitement par METVIX?

- Un professionnel de la santé qualifié appliquera la crème METVIX dans un établissement de soins de santé.
- Votre professionnel de la santé décidera de la luminothérapie à utiliser.
- Il faut porter des gants en nitrile lorsqu'on manipule, applique et enlève la crème.

Dose habituelle :

Le traitement des lésions de kératose actinique consiste en 1 séance.

Le traitement du carcinome basocellulaire superficiel consiste en 2 séances. Il y a un intervalle de 7 jours entre les deux séances.

Votre professionnel de la santé évaluera votre état pour déterminer si le traitement a fonctionné ou si des séances supplémentaires sont nécessaires. Un maximum de 2 g de crème METVIX doit être appliqué par séance de traitement.

Surdosage :

Si vous ou une personne que vous soignez avez potentiellement utilisé trop de METVIX, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous manquez une séance de votre traitement prévu, ou une étape d'une séance de traitement, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- La crème doit être rincée si, pour une raison quelconque, vous ne pouvez pas terminer la lumineothérapie après l'application de la crème. La zone d'application de la crème doit être protégée de la lumière naturelle et artificielle pendant au moins 48 heures.

Quels sont les effets secondaires possibles de METVIX?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez éprouver en utilisant METVIX. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés dans le présent document, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

- Mal de tête
- Nausée
- Sensibilité à la lumière (photosensibilité)
- Réactions cutanées, telles que :
 - sensation de chaleur, sensation de brûlure, rougeur, douleur, picotements, enflure, formation de croûtes, desquamation, cloques, saignement, démangeaisons, ulcérations, infection/écoulement
- Fatigue

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez l'emploi du médicament et recherchez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Réactions allergiques : enflure du visage ou resserrement de la gorge			✓

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez l'emploi du médicament et recherchez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Troubles de la peau : croûtes, cloques ou enflure de la peau	✓		
Troubles de la vue : enflure, douleur des paupières	✓		
RARE			
Épisodes amnésiques transitoires (perte de mémoire temporaire) : problèmes de mémoire, confusion, désorientation			✓

Si vous êtes atteint de symptômes ou d'effets secondaires gênants non mentionnés dans le présent document, ou si certains effets secondaires s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Entreposer au réfrigérateur, à une température entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Utiliser le contenu dans les 3 mois suivant l'ouverture.

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de METVIX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Galderma Canada Inc. (<https://www.galderma.com/canada>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 467-2081.

Le présent dépliant a été rédigé par Galderma Canada Inc.

Dernière révision : 16 février 2023