

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament

Metvix 160 mg/g crème.

2. Composition qualitative et quantitative

Metvix crème contient 160 mg/g d'aminolévulinate de méthyle (sous forme de chlorhydrate), équivalent à 16,0 % d'aminolévulinate de méthyle (sous forme de chlorhydrate).

Pour les excipients, cf.rubrique 6.1

3. Forme pharmaceutique

Crème.

La couleur oscille entre le crème et le jaune pâle.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non-pigmentées du visage et du cuir chevelu lorsque d'autres thérapies sont considérées comme moins appropriées.

Réservé au traitement du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire lorsque les autres thérapies disponibles sont inadaptées en raison d'une éventuelle morbidité liée à ces traitements et d'un résultat cosmétique médiocre par exemple : lésions sur la partie médiane du visage ou sur les oreilles, lésions des peaux sévèrement endommagées par le soleil, lésions étendues ou récurrentes.

Traitement du carcinome spinocellulaire in situ (maladie de Bowen) lorsqu'une excision chirurgicale est considérée comme moins appropriée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes (y compris les sujets âgés) :

Pour le traitement des kératoses actiniques (KA) 1 séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et, si nécessaire, une deuxième séance de traitement doit être effectuée. Le traitement du carcinome basocellulaire (BCC) et de la maladie de Bowen_consistera en deux séances espacées d'une semaine.

Avant d'appliquer Metvix crème, il convient de préparer et de gratter la surface de la lésion_ en éliminant les squames et les croûtes et rendre rugueuse la surface des lésions.

Les lésions nodulaires du carcinome basocellulaire sont souvent recouvertes d'une couche cornée intacte d'épiderme qui devra être enlevée. Les parties tumorales apparentes devront être retirées avec précaution mais l'excision ne devra pas s'aventurer au-delà des limites de la tumeur.

À l'aide d'une spatule, appliquer une couche de Metvix crème (d'environ 1 mm d'épaisseur) sur la lésion et sur les 5 à 10 mm de peau saine entourant la lésion. Recouvrir la zone traitée d'un pansement occlusif pendant 3 heures.

Retirer le pansement et nettoyer la zone avec une solution saline, puis exposer immédiatement la lésion à un spectre continu de lumière rouge de 570 à 670 nm pour une dose totale de lumière de 75 J/cm² à la surface de la lésion. Il est possible d'utiliser une lumière rouge présentant un spectre plus étroit mais activant de la même façon les porphyrines accumulées. L'intensité de la lumière sur la surface de la lésion ne doit pas dépasser 200 mW/cm².

Utiliser impérativement des lampes portant le marquage CE, équipées des filtres et/ou des miroirs réfléchissants nécessaires pour minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et aux rayons UV. Il est important de garantir que la dose de lumière adéquate est administrée. La dose de lumière est déterminée par plusieurs facteurs, notamment la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau et le temps d'exposition. Ces facteurs varient en fonction du type de lampe employé et celle-ci doit être utilisée conformément au manuel de l'utilisation. La dose de lumière fournie sera contrôlée si un détecteur adapté est disponible.

Le patient et l'opérateur doivent respecter les instructions de sécurité fournies avec la source de lumière. Pendant l'exposition, le patient et l'opérateur doivent porter des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe.

La peau saine entourant la lésion n'a pas besoin d'être protégée pendant l'exposition.

Plusieurs lésions peuvent être traitées lors d'une même séance. La réponse thérapeutique des lésions doit être évaluée après trois mois. Il est recommandé de confirmer la réponse des lésions du carcinome basocellulaire et de la maladie de Bowen par l'examen histologique de biopsies. Lors de cette évaluation de la réponse, les lésions de kératose actinique, de carcinome basocellulaire et de maladie de Bowen présentant une réponse incomplète pourront, si nécessaire, être traitées à nouveau. Ensuite, il est recommandé de suivre attentivement la maladie de Bowen, si nécessaire par un examen histologique.

Enfants et adolescents :

Il n'existe pas de données concernant le traitement des patients âgés de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients incluant l'huile d'arachide.
Carcinome basocellulaire de type morphée.
Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Metvix ne doit être administré qu'en présence d'un médecin, d'une infirmière ou autre professionnel de la santé formé à l'utilisation d'un traitement photodynamique avec Metvix.

Metvix n'est pas recommandé pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Les kératoses actiniques épaisses (hyperkératosiques) ne doivent pas être traitées par Metvix.

On ne dispose pas de données concernant l'utilisation de Metvix crème dans le traitement de lésions pigmentées ou à forte infiltration ou de lésions au niveau des parties génitales. On ne dispose pas d'expérience au sujet du traitement de lésions de maladie de Bowen supérieures à 40 mm.

Tout comme dans le traitement de la maladie de Bowen par cryothérapie ou par 5-FU, la réaction est plus faible en cas de lésions étendues (diamètre > 20 mm) qu'en cas de petites lésions. On ne dispose pas de données concernant le traitement de lésions de maladie de

Bowen chez des patients transplantés sous traitement immunosuppresseur ou chez des patients ayant été exposés dans le passé à l'arsenic.

L'aminolévulinate de méthyle peut provoquer une sensibilisation au contact de la peau. L'excipient alcool céstostéarylique peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, une dermite de contact), le parahydroxy-benzoate de méthyle et le parahydroxy-benzoate de propyle (E218, E216) provoquent parfois des réactions allergiques (qui peuvent apparaître tardivement).

Tout traitement aux UV devra être interrompu avant le début du traitement. Par précaution générale, il faut éviter d'exposer au soleil les zones de lésion traitées et la peau environnante pendant les quelques jours qui suivent le traitement.

Le contact direct de Metvix crème avec les yeux devra être évité.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec l'aminolévulinate de méthyle.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'aminolévulinate de méthyle, il n'existe aucune donnée clinique concernant son utilisation lors de la grossesse. Aucune étude de toxicité reproductive n'a été menée chez l'animal. Metvix n'est pas recommandé pendant la grossesse (voir rubrique 4.4).

Allaitement

La quantité d'aminolévulinate de méthyle excrétée dans le lait maternel suite à l'administration topique de Metvix crème est inconnue. En l'absence de données cliniques, l'allaitement devra être interrompu pendant 48 heures après l'application de Metvix crème.

4.7 Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Entre 60 % et 80 % des patients ayant participé aux essais cliniques ont manifesté des réactions locales au site traité imputables aux effets phototoxiques de la thérapie photodynamique (phototoxicité) ou à la préparation de la lésion. Les symptômes les plus fréquents sont des réactions cutanées douloureuses. La sévérité de cette réaction est souvent faible à modérée, mais elle nécessite rarement l'arrêt prématuré de l'illumination. Habituellement, la réaction commence au moment de l'illumination ou juste après et durant quelques heures et généralement disparaît le jour du traitement. D'autres symptômes fréquents de phototoxicité sont des érythèmes et œdèmes pouvant persister 1 à 2 semaines ou rarement plus longtemps. Dans 2 cas, cet effet indésirable a persisté pendant plus d'un an. L'incidence des effets indésirables locaux est décrite dans le tableau ci-dessous :

Troubles cutanés et des phanères	Très fréquents (>1/10)	Douleur et réactions indésirables décrites comme douleur, sensation de brûlure, chaleur, picotement et fourmillement cutané, érythème, démangeaisons, œdème.
	Fréquents (>1/100, < 1/10)	Croûte, ulcération, cloques, suppuration, infection cutanée, desquamation, réactions au site traité, saignement cutané, hypo/hyperpigmentation.

	Peu fréquents (>1/1000, <1/100)	Rash, urticaire, eczéma.
--	------------------------------------	--------------------------

Des effets indésirables non-locaux rapportés peu fréquemment (< 1%) sont : céphalées, nausées, douleur de l'oeil, irritation de l'oeil, fatigue et vertiges. De cas isolés de cicatrices ont été rapportés, la relation avec le traitement étant incertaine.

En cas d'utilisations répétées, la fréquence et l'intensité des réactions phototoxiques locales n'augmentent pas.

4.9 Surdosage

La sévérité des réactions phototoxiques locales, comme les érythèmes, la douleur et la sensation de brûlure, peut s'accroître en cas d'application prolongée ou de très forte intensité lumineuse.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Agent antinéoplasique, code ATC : L01X D03.

Mécanisme d'action :

Après application topique d'aminolévulinate de méthyle, les porphyrines s'accumulent de façon intracellulaire dans lésions cutanées traitées. Les porphyrines intracellulaires (y compris celles de type PpIX) sont photoactives, de composants fluorescents; sous l'action de la lumière et en présence d'oxygène, le singlet d'oxygène se forme, ce qui provoque l'endommagement des compartiments cellulaires, en particulier les mitochondries. L'activation par la lumière des porphyrines accumulées entraîne une réaction photochimique et par conséquent une phototoxicité pour les cellules cibles exposées à la lumière.

L'efficacité et la sécurité ont été investiguées dans le cadre d'une étude de 3 à 6 mois dans la kératose actinique, d'une étude de 12 mois dans le carcinome basocellulaire et d'une étude de 24 mois dans la maladie de Bowen. L'expérience concernant l'efficacité à plus long terme est limitée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption dermique *in vitro* de l'aminolévulinate de méthyle radiomarqué appliqué sur la peau humaine a été étudiée. Après 24 heures, l'absorption cumulée moyenne au travers de la peau humaine a été de 0,26 % de la dose administrée. Un dépôt cutané contenant 4,9 % de la dose s'est formé. Aucune étude correspondante n'a été effectuée sur la peau humaine présentant des dommages similaires aux lésions de kératoses actiniques, avec en outre une surface rugosifiée ou absence de couche cornée.

Chez l'être humain, on a démontré que l'accumulation des porphyrines était plus importante dans les lésions que sur la peau saine lors du traitement avec Metvix crème. Après application de la crème pendant 3 heures suivi d'une exposition à une lumière non cohérente d'une longueur d'onde de 570 à 670 nm, pour une dose totale de lumière de 75 J/cm², un blanchissage optique complet a été observé avec des niveaux de porphyrines équivalents aux valeurs observées avant traitement.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité et de génotoxicité, avec ou sans photoactivation, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune

n.v. Galderma Belgilux s.a.

Metvix Crème
WB-NS 02/06

étude de cancérogénicité ni des fonctions de reproduction n'a été réalisée pour l'aminolévulinate de méthyle.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Monostéarine auto-émulsifiante
Alcool cétostéarylique
Poloxyl 40 stéarate
Parahydroxy-benzoate de méthyle
Parahydroxy-benzoate de propyle
Édétate disodique
Glycérol
Vaseline blanche
Cholestérol
Myristate d'isopropyle
Huile d'arachide
Huile d'amandes douces raffinée
Alcool oléylique
Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

1 an.

1 semaine après ouverture du tube.

6.4 Particulières de conservation

À conserver entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium avec verni interne de protection et scellé par un dispositif en latex.
Bouchon vissé en PEHD.
Metvix crème est fourni dans un tube contenant 2 g de crème.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Aucune exigence particulière.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

s.a. GALDERMA BELGILUX n.v.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs

8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché

1147 IS 40 F 7

9. Status légal de délivrance

Sur prescription médicale.

10. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation

07/10/2002

11. Date de dernière mise à jour et approbation du RCP

Date de dernière mise à jour du RCP:

30/01/2006

Date de dernière approbation du RCP:

20/02/2006