

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metvix 160 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metvix sisältää metyyliaminolevulinahydrokloridia vastaten 160 mg/g metyyliaminolevulinahydrokloridia, joka vastaa 16,0 % metyyliaminolevulinahydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Metvix sisältää setostearyylialkoholia (40 mg/g), metyyliiparahydroksibentsoaattia (E 218, 2 mg/g), propyyliiparahydroksibentsoaattia (E 216, 1 mg/g) ja maapähkinäöljyä (30 mg/g).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Emulsiovoiteen väri vaihtelee kermanvärisestä vaaleankeltaiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kasvojen ja päänahan ohuiden tai ei-hyperkeratoottisten ja pigmentoitumattomien aktiivisten sarveistumien hoito.

Vain pinnallisen ja/tai nodulaarisen tyvisolusyövän hoito, johon muut käytettävissä olevat hoidot eivät sovi niihin mahdollisesti liittyvän sairastuvuuden ja huonon kosmeettisen tuloksen takia; esim. keskellä kasvoja tai korvissa olevat leesiot, auringon vakavasti vaurioittaman ihon leesiot, suuret tai uusiutuvat leesiot.

In situ –levyepiteelikarsinooman (Bowenin tauti) hoito, kun kirurgista poistoleikkausta pidetään vähemmän sopivana.

Metvix on tarkoitettu yli 18-vuotiaille aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (iäkkäät henkilöt mukaan lukien)

Aktiivinen keratoosi, tyvisolusyöpä ja Bowenin tauti punaisen valon käytön kanssa

Aktiivisen keratoosin (AK) hoidon tulee koostua yhdestä hoitokerrasta. Hoidetut leesiot arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua ja jos vaste ei ole täydellinen, hoito voidaan toistaa. Tyvisolusyövän (BCC) ja Bowenin taudin hoidon tulee koostua kahdesta hoitokerrasta, joiden väli on yksi viikko. Ennen Metvixin levittämistä leesion pinta tulee valmistella poistamalla hilseilevä iho ja pintakerrostumat sekä karheuttamalla haavojen pinnat. Tyvisolusyövän (BCC) nodulaarisia leesioita peittää usein kiinteä epidermisen keratiinikerros, joka tulee poistaa. Paljaana oleva syöpäainesta tulee poistaa varovaisesti mutta kasvaimen reuna-alueiden ulkopuolella olevaa ainesta ei saa yrittää poistaa.

AK päivänvalon kanssa

Päivänvalohoitoa voidaan käyttää lievien ja keskivaikeiden AK-leesioiden hoitoon. Hoitoa annetaan yhden kerran. Hoidetut leesiot pitää arvioida kolmen kuukauden kuluttua ja jos vaste ei ole täydellinen, hoito voidaan toistaa.

Pediatriset potilaat

Metvixin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

AK-leesioiden ja/tai kenttäkarsinogeneesin, tyvisolusyövän ja Bowenin taudin hoito punaista valoa tuottavan lampun avulla:

- a) *Leesiokohtien valmistelu:* Hilseilevä iho ja kerrostumat pitää poistaa ja ihon pinta karheuttaa ennen kuin levitetään ohut kerros Metvixiä leesiokohtaan (-kohtiin). Levitä lastan avulla kerros Metvixiä (noin 1 mm paksuudelta) leesion alueelle (karsinogeneesikentille korkeintaan noin 20 cm²:n alueille) ja sitä ympäröivälle iholle noin 5–10 mm yli leesion reunojen. Peitä hoidettava iho okklusiositeellä 3 tunnin ajaksi. Poista side ja puhdista alue suolaliuksella
- b) *Valohoito:* Heti leesioalueiden puhdistamisen jälkeen hoidettava alue altistetaan punaiselle valolle, jonka valospektri on joko kapea 630 nm ja valoannos noin 37 J/cm², tai leveä ja yhtäjaksoinen 570–670 nm ja valoannos noin 75J/cm². c Valon voimakkuus leesion pinnalla ei saa ylittää 200 mW/cm². Käytettävä ainoastaan CE-merkittyjä, tarpeellisilla suodattimilla ja/tai heijastavilla peileillä varustettuja lamppeja, joiden avulla altistuminen lämmölle, siniselle valolle ja ultraviolettisäteilylle voidaan minimoida. On tärkeitä varmistaa, että annettava valoannos on oikea. Valoannos määritetään seuraavien tekijöiden mukaan: valokentän laajuus, lampun ja ihon pinnan välinen etäisyys sekä valaistusaika. Tekijät vaihtelevat lampun tyyppin mukaan, ja lamppua tulee käyttää käyttöohjeita noudattaen. Annettavaa valoannosta tulee tarkkailla, jos käytettävissä on sopiva annosilmaisim. Potilaan ja laitteen käyttäjän on noudatettava valolähteen mukana seuraavia turvallisuusohjeita. Potilaan ja laitteen käyttäjän on valaistuksen aikana käytettävä suojalaseja, jotka vastaavat lampun valospektriä. Leesiota ympäröivää tervettä ihoa ei tarvitse suojata valoaltistuksen aikana. Saman hoitokerran aikana voidaan hoitaa useampia leesioita.

Hoidon vaikutusta leesioihin tulee arvioida kolmen kuukauden kuluttua ja alueet, joilla hoitovaste ei ole täydellinen, voidaan haluttaessa hoitaa uudelleen. Suositellaan, että BCC- ja Bowenin taudin leesioiden hoitovaste varmistetaan tutkimalla kudoksenäyte histologisesti. Lisäksi suositellaan BCC- ja Bowenin taudin tarkkaa pitkäaikaista kliinistä seurantaa, tarvittaessa yhdistettynä histologiaan.

AK-leesioiden ja/tai kenttäkarsinogeneesin hoito luonnollisen päivänvalon kanssa:



- a) *Ennen hoitoa huomioitavaa:* Metvix-hoitoa luonnollisen päivänvalon kanssa voidaan käyttää, jos ulkoilman lämpötilassa on miellyttävää oleskella 2 tunnin ajan. Jos sää on sateinen tai todennäköisesti muuttuu sateiseksi, Metvix-hoitoa luonnollisen päivänvalon kanssa ei pidä käyttää (ks. kohta 5.1).
- b) *Leesiokohtien valmistelu:* Auringonsuoja-ainetta pitää käyttää, ks. kohta 4.4. Kun auringonsuoja-aine on kuivunut, hilseilevä iho ja kerrostumat pitää poistaa ja ihon pinta karheuttaa ennen kuin levitetään ohut kerros Metvixiä leesioiden alueelle tai karsinogeneesikentille. Okklusiosidettä ei tarvita.

- c) *Valohoito käytettäessä päivänvaloa AK:n hoitoon*: Potilaiden pitää mennä ulos Metvixin levittämisen jälkeen, tai viimeistään 30 minuutin kuluessa, jotta vältetään liiallinen protoporfyyriini IX:n kertyminen, joka aiheuttaa suurempaa kipua valoaltistuksen aikana. Kivun minimoimiseksi ja maksimaalisen tehon varmistamiseksi potilaan pitää pysyä täydessä luonnollisessa päivänvalossa 2 seuraavaa tuntia ja välttää sisätiloihin menemistä. Jos suorassa auringonvalossa oleskelu on epämukavaa aurinkoisina päivinä, potilas voi oleskella varjossa. Kahden tunnin altistusajan jälkeen Metvix pitää pestä pois.

Saman hoitokerran aikana voidaan hoitaa useampia leesioita.

Hoidon vaikutusta leesioihin tulee arvioida kolmen kuukauden kuluttua ja alueet, joilla hoitovaste ei ole täydellinen, voidaan haluttaessa hoitaa uudelleen.

AK-leesioiden ja/tai kenttäkarsinogeneesin hoito keinotekoisien päivänvalon kanssa

- a) *Leesiokohtien valmistelu*: Hilseilevä iho ja kerrostumat pitää poistaa ja ihon pinta karheuttaa ennen kuin levitetään ohut kerros Metvixiä hoidettaville alueille. Okklusiosidettä ei tarvita. Auringonsuoja-ainetta ei tarvita, koska potilas ei altistu ultraviolettivalolle.
- b) *Valohoito käytettäessä keinotekoista päivänvaloa AK:n hoitoon*: Leesio altistetaan valolle Metvixin levittämisen jälkeen, tai viimeistään 30 minuutin kuluessa, jotta vältetään liiallinen protoporfyyriini IX:n kertyminen, joka aiheuttaa suurempaa kipua valoaltistuksen aikana. Kivun minimoimiseksi ja maksimaalisen tehon varmistamiseksi potilaan pitää pysyä keinotekoisessa päivänvalossa mukavassa asennossa 2 seuraavaa tuntia. Kahden tunnin altistusajan jälkeen Metvix pitää pestä pois. Käytettävä ainoastaan CE-merkittyjä laitteita. Laitteessa on oltava yhtäjaksoinen valospektri, jonka aallonpituus on 400–750 nm, ja sen valaistustehon leesion pinnalla on oltava yli 12 000 luksia. On tärkeätä varmistaa, että annettava valoannos on oikea. Valoannos määritetään seuraavien tekijöiden mukaan: valaistusteho (tai vastaava), valokentän laajuus, lampun ja ihon pinnan välinen etäisyys sekä valaistusaika. Tekijät vaihtelevat lampun tyypin mukaan, ja lamppua tulee käyttää käyttöohjeita noudattaen. Potilaan ja laitteen käyttäjän on noudatettava valolähteen mukana seuraavia turvallisuusohjeita. Leesiota ympäröivää tervettä ihoa ei tarvitse suojata valoaltistuksen aikana. Saman hoitokerran aikana voidaan hoitaa useampia leesioita.

Hoidon vaikutusta leesioihin tulee arvioida kolmen kuukauden kuluttua ja alueet, joilla hoitovaste ei ole täydellinen, voidaan haluttaessa hoitaa uudelleen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, mukaan lukien maapähkinäöljy, pähkinät tai soija.

Fibrosoiva tyvisolusyöpä.

Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metvixin käyttö edellyttää perehtyneisyyttä fotodynaamiseen hoitoon, koska punaisen valon tai päivänvalolampun käyttö voi olla tarpeen. Näin ollen sitä saa antaa vain fotodynaamiseen hoitoon perehtyneen lääkärin, sairaanhoitajan tai muun hoitohenkilökuntaan kuuluvan valvonnassa.

Kun Metvixiä käytetään luonnollisen päivänvalon kanssa, auringonsuoja-ainetta pitää levittää kaikille päivänvalolle altistuvilla alueille, myös hoidettavalle alueelle, ennen kuin leesiota valmistellaan.

Suojakertoimen pitää olla riittävän suuri (30 tai enemmän), eikä suoja-aine saa sisältää fysikaalisia suodattimia (esim. titaanidioksidiä, sinkkioksidiä, rautaoksidiä), koska ne estävät näkyvän valon absorption, mikä voi vaikuttaa tehoon. Vain kemiallisia suodattimia sisältäviä auringonsuoja-aineita saa käyttää päivänvalo-hoidon yhteydessä.

Metvixiä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

Paksuja (hyperkeratoottisia) aktiivisia keratooseja ei saa hoitaa Metvixillä. Pigmentoituneiden, hyvin infiltroituvien, tai genitaalissa sijaitsevien leesioiden hoidosta Metvixillä ei ole kokemusta. Yli 40 mm suurempien Bowenin taudin leesioiden hoidosta ei ole kokemusta. Kuten Bowenin taudin kryohoidossa ja 5-FU hoidossa, suurien leesioiden (halkaisija > 20 mm) vasteet ovat alhaisempia kuin pienien leesioiden.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on kertynyt rajallista kokemusta aktiivisten keratoosien ja Bowenin taudin hoidosta potilailla, joilla on siirrännäinen ja joita hoidetaan immunosuppressiivisella hoidolla. Näiden potilaiden tarkkaa seurantaa suositellaan, ja jos tarpeen, uutta hoitokertaa suositellaan tälle potilasryhmälle. Kokemusta ei ole aiemmin arsenikille altistuneiden Bowenin tautia sairastavien potilaiden hoidosta.

Metyyliaminolevulinaatti voi aiheuttaa herkistymistä ihokontaktin kautta johtaen angioedeemaan, annostelupaikan ihottumaan tai allergiseen kontaktidermatiittiin. Apuaineista setostearyylialkoholi voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottuma), ja metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoaatti (E218, E216) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Kaikki ultraviolettihoitot tulee lopettaa ennen Metvix-hoitoa. Hoidettujen leesioalueiden ja niitä ympäröivän ihon altistumista auringolle pitää yleisenä varotoimenpiteenä välttää noin 2 päivän ajan hoidon jälkeen. Metvixin joutumista silmiin on vältettävä. Metvix-voidetta ei saa levittää silmäluomille eikä limakalvoille.

Punaista valoa käytettäessä esiintyvä kipu voi aiheuttaa verenpaineen kohoamista. Sen vuoksi suositellaan, että kaikkien potilaiden verenpaine mitataan ennen hoitoa punaisen valon kanssa. Jos punaista valoa käytettäessä esiintyy vaikeaa kipua, verenpaine pitää tarkistaa. Jos verenpaine on hyvin korkea, punaisen valon käyttö pitää lopettaa ja antaa sopivaa oireenmukaista hoitoa.

Perinteinen punaisella valolla annettava fotodynaaminen hoito (PDT) voi hyvin harvinaisissa tapauksissa olla ohimenevän täydellisen muistinmenetyksen laukaiseva tekijä. Vaikka tarkkaa mekanismia ei tunneta, lampulla valaisemiseen liittyvä stressi ja kipu voivat lisätä ohimenevän muistinmenetyksen kehittymisriskiä. Jos potilaalla havaitaan sekavuuden tai desorientaation merkkejä, fotodynaaminen hoito on keskeytettävä välittömästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole tietoa tai on vain vähän tietoa metyyliaminolevulinaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3). Metvixin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö metyyliaminolevulinaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Metvix-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Metvix punaisen valon kanssa AK:n, tyvisolusyövän ja Bowenin taudin hoidossa

a) Yhteenveto turvallisuusprofiilista: noin 60 %:lla potilaista ilmeni hoitoalueella paikallisia reaktioita, jotka johtuvat fotodynaamisen hoidon toksisista vaikutuksista (valotoksisuus) tai leesioiden valmistelusta.

Tavallisimmat oireet ovat ihon kipu ja polttelu, joka tavallisesti alkaa valohoidon aikana tai pian sen jälkeen, kestää muutamia tunteja ja häviää hoitopäivän aikana. Oireet ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita, ja vaativat harvoin valohoidon ennenaikaista keskeyttämistä. Yleisimpiä fototoksisuuden oireita ovat eryteema ja ruvenmuodostus. Suurin osa oireista on lieviä tai keskivaikeita ja ne kestävät 1–2 viikkoa tai joissakin tapauksissa pidempään.

Paikallisten fototoksisten reaktioiden esiintymistiheys ja vakavuus saattaa vähentyä toistuvassa Metvix-hoidossa.

b) Haittavaikutustaulukko: alla olevassa taulukossa on kuvattu haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa tavanomaisten hoitosuosituksen mukaista hoitoa punaisen valon kanssa saaneiden 932 potilaan populaatiossa sekä markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Haittavaikutustaulukko

Elinluokka (MedDRA)	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Hermosto	Yleinen	Harhatuntemus, päänsärky
	Tuntematon	Ohimenevä täydellinen muistinmenetys (mukaan lukien sekavuustila ja desorientaatio)
Silmät	Melko harvinainen	Silmien turvotus, silmäkipu
	Tuntematon	Silmäluomien turvotus
Verisuonisto	Melko harvinainen	Haavaverenvuoto
	Tuntematon	Hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihonsärky, ihon polttelu, ruvenmuodostus, eryteema
	Yleinen	Ihotulehdus, ihon haavaumat, ihon turvotus, rakkulat, ihoverenvuoto, kutina, ihon hilseily, lämmöntunne iholla

Elinluokka (MedDRA)	Esiintyvyys	Haittavaikutus
	Melko harvinainen	Urtikaria, ihottuma, ihoärsytys, valoyliherkkyysoireet, ihon pigmentin lisääntyminen tai väheneminen, lämpöihottuma, epämiellyttävä tunne iholla
	Tuntematon	Angioedeema, kasvojen turvotus, annostuskohdan ihottuma, allerginen kosketusihottuma, pustulaarinen ihottuma (annostelukohdassa)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Annostelukohdan vuoto, kuumotus
	Melko harvinainen	Väsytys

Metvix ja päivänvalo AK:n hoidossa

Uusia paikallisia haittavaikutuksia ei ilmoitettu kahdessa III vaiheen Metvix-päivänvalo -tutkimuksissa verrattuna jo tunnettuihin Metvix-punainen valo -tutkimuksiin. Metvix DL-PDT oli lähes kivuton verrattuna Metvix c-PDT -hoitoon (ks. kohta 5.1).

Kahdessa III vaiheen tutkimuksessa, joissa oli kaikkiaan 231 potilasta, paikallisia haittavaikutuksia ilmoitettiin harvemmin Metvix DL-PDT:llä kuin c-PDT:llä hoidetuilla puolilla (45,0 %:lla ja 60,1 %:lla hoidetuista).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paikallisten valotoksisten reaktioiden kuten eryteeman, kivun ja polttavan tunteen vakavuus voi lisääntyä pitkittyneen käytön aikana ja/tai hyvin suurta valon voimakkuutta käytettäessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Antineoplastinen aine, ATC-koodi: L01X D03

Vaikutusmekanismi

- Metvix ja punainen valo AK:n, tyvisolusyövän ja Bowenin taudin hoidossa

Metyyliaminolevulinaatin paikallisen käytön jälkeen porfyriinejä kertyy hoidettujen iholeesioiden soluihin. Solujen sisäiset porfyriinit (PpIX mukaan luettuna) ovat fotoaktiivisia, fluoresoivia yhdisteitä ja hapen läsnä ollessa valolla tapahtuvan aktivoitumisen johdosta muodostuu singlettihappi, joka vaurioittaa solun

osia, erityisesti mitokondrioita. Keräytyneiden porfyriinien aktivoiminen valolla aiheuttaa valokemiallisen reaktion ja valotoksisuuden valolle altistuneisiin kohdesoluihin.

- Metvix ja päivänvalo AK:n hoidossa

Metyyliaminolevulinaatin paikallisen käytön jälkeen porfyriinejä syntyy hoidettujen iholeesioiden soluissa. Solujen sisäiset porfyriinit (PpIX mukaan luettuna) ovat fotoaktiivisia, fluoresoivia yhdisteitä ja hapen läsnä ollessa valolla tapahtuvan aktivoitumisen johdosta muodostuu singlettihappi, joka vaurioittaa solun osia, erityisesti mitokondrioita. Kun Metvixiä käytetään päivänvalon kanssa, PpIX:aa muodostuu ja aktivoituu jatkuvasti kohdesoluissa kahden päivänvalossa vietetyn tunnin aikana, mikä tuottaa jatkuvan mikro-fototoksisen vaikutuksen.

Kaikkialla Euroopassa luonnollinen päivänvalo ei välttämättä riitä talvikuukausina Metvix-päivänvalohoitoon. Metvix-fotodynaaminen hoito luonnollisen päivänvalon kanssa on mahdollista ympärivuotisesti Etelä-Euroopassa, helmikuusta lokakuuhun Keski-Euroopassa, ja maaliskuusta lokakuuhun Pohjois-Euroopassa.

Metvix-fotodynaaminen hoito keinotekoisien päivänvalon kanssa on mahdollinen ympäri vuoden ilman rajoituksia.

Kliininen teho

- Metvix ja päivänvalo AK:n hoidossa

Metvixin tehoa ja turvallisuutta päivänvalo-fotodynaamisen hoidon (DL-PDT) kanssa verrattiin Metvixiin perinteisen fotodynaamisen hoidon (c-PDT) kanssa kahdessa satunnaistetussa, tutkijalle sokkoutetussa, vertailevassa intra-individuaalisessa kliinisessä tutkimuksessa, jotka tehtiin Australiassa ja Euroopassa ja joihin osallistui kaikkiaan 231 potilasta. Potilaiden kasvojen tai päänahan toista puolta hoidettiin Metvix DL-PDT:lla ja vastakkaista puolta Metvix c-PDT:lla.

Molempien III vaiheen tutkimusten tulokset osoittivat, että Metvix DL-PDT on teholtaan yhtä hyvä (non-inferior) kuin Metvix c-PDT AK-leesioiden hoidossa (hoidettujen leesioiden lukumäärän prosentuaalinen muutos lähtötasolta/puoli 12 viikkoa yhden hoidon jälkeen) ja se on merkitsevästi vähemmän kivulias.

Australialaisessa tutkimuksessa lievien hoidettujen iholeesioiden prosentuaalinen muutos oli DL-PDT -hoidolla 89,2 % vs 92,8 % c-PDT -hoidolla (hoitotulosten keskiarvojen eron 95 % luottamusväli: [-6,8; -0,3] per protocol -populaatiossa). Eurooppalaisessa tutkimuksessa hoidettujen leesioiden (lieviä ja kohtalaisia) kokonaismäärän prosentuaalinen muutos lähtötasolta oli 70,1 % DL-PDT -hoidetuilla versus 73,6 % c-PDT -hoidetuilla (hoitotulosten keskiarvojen eron 95% luottamusväli: [-9,5; 2,4], per protocol -populaatiossa).

Metvix DL-PDT oli lähes kivuton verrattuna Metvix c-PDT-hoittoon, kipuasteikolla (11 pisteen asteikko 0:sta 10:een) arvioituna 0,8 vs 5,7 ($p < 0,001$) australialaisessa tutkimuksessa ja 0,7 vs 4,4 ($p < 0,001$) eurooppalaisessa tutkimuksessa.

Molemmissa tutkimuksissa teho osoitettiin riippumatta siitä, oliko sää aurinkoinen vai pilvinen. Leesion paranemisen pysyvyys arvioitiin australialaisessa tutkimuksessa, ja se oli hyvä molemmilla hoidoilla viikolla 24 arvioituna (96 % DL-PDT-hoidolla ja 96,6 % c-PDT-hoidolla).

5.2 Farmakokinetiikka

Radioaktiivisesti merkityn metyyliaminolevulinaatin imeytymistä ihmisen ihon kautta on tutkittu *in vitro*. Keskimääräinen kumulatiivinen imeytyminen ihmisen ihon kautta 24 tunnin kuluttua oli 0,26 % annostellusta annoksesta. Ihoon muodostui oma säilytyspaikka, joka sisälsi 4,9 % annoksesta. Vastaavia tutkimuksia ei ole aktiivisen keratoosin leesioiden tapaan vaurioituneesta ihmisen ihosta, jossa on lisäksi karheitunut pinta tai josta puuttui epidermisen uloin osa (stratum corneum).

Metvix-emulsiovoiteen käytöllä on osoitettu porfyriinien suurempaa keräytymistä ihmisen leesioihin verrattuna normaaliin ihoon. Emulsiovoiteen 3 tunnin käytön jälkeen ja epäyhtenäistä 570 - 670 nm aaltopituutta käyttävällä valolla tapahtuvan valotuksen ja 75 J/cm²:n suuruisen kokonaisvalonannoksen jälkeen tapahtuu täydellinen valovalkaisu kun porfyriinitasot palautuvat hoitoa edeltäneelle tasolle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta, kun metyyliaminolevulinaattia annettiin suurina annoksina laskimoon tiineysaikana. Löydöksiä olivat vaikutukset luutumiseen kaneilla ja hieman pidentynyt tiineysaika rotilla. Tämän vuoksi metyyliaminolevulinaatin käyttöä pitäisi välttää ihmisillä raskauden aikana. Metyyliaminolevulinaatilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Emulgoituva glyserolimonostearaatti
setostearyylialkoholi
polyoksyyli(40)stearaatti (makrogolistearaatti)
metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)
propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
dinatriumedetaatti
glyseroli
valkovaseliini
kolesteroli
isopropyylimyristaatti
maapähkinäöljy
puhdistettu manteliöljy
olelyylialkoholi
puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 15 kuukautta
3 kuukautta voideputken ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiiniputki, jonka sisäpinnalla on suojalakka, lateksisuljin. HDPE:stä valmistettu kierrekorkki.

Metvix-emulsiovoide on saatavissa 1 g:n tai 2 g:n voideputkissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

16796

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.4.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMIDLETS NAMN

Metvix 160 mg/g kräm.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metvix innehåller 160 mg/g metylaminolevulinat (som hydroklorid) motsvarande 16,0% metylaminolevulinat (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Metvix innehåller cetostearylalkohol (40 mg/g), metylparahydroxibensoat (E 218; 2 mg/g), propylparahydroxibensoat E 216; 1 mg/g) och jordnötsolja (30 mg/g).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Krämen är gräddfärgad till svagt gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av tunnare (icke-hyperkeratotiska) och opigmenterade aktiniska keratoser i ansiktet och på hjässan.

Endast för behandling av ytlig och/eller nodulär basalcellscancer där annan tillgänglig terapi ej anses lämplig på grund av risk för behandlingsrelaterad morbiditet eller sämre kosmetiskt resultat, t ex lesioner mitt i ansiktet eller på öronen, lesioner på kraftigt solskadad hud, stora lesioner eller recidiverande lesioner.

Behandling av skivepitelcancer *in situ* (Bowens sjukdom) när kirurgisk excision anses mindre lämplig. Metvix är indicerat för vuxna över 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inkluderande äldre)

AK, BCC och Bowens sjukdom med hjälp av rött ljus

Behandling av aktiniska keratoser (AK) bör ges vid ett tillfälle. Behandlade lesioner bör utvärderas efter tre månader och om det har skett ett ofullständigt respons kan en andra behandling ges.

Behandling av basalcellscancer (BCC) och Bowens sjukdom bör ges vid två tillfällen med en veckas intervall. Innan Metvix appliceras, ska ytan på lesionen skrapas för att avlägsna fjäll och krutor och göra ytan skrovlig. Nodulär basalcellscancer är ofta täckt av ett intakt epidermalt keratinlager som ska avlägsnas. Därigenom blottat tumörmaterial avlägsnas försiktigt utan att skära utanför tumörens ytterkant.

AK med hjälp av dagsljus

Dagsljusbehandling kan användas för behandling av milda till måttliga AK-lesioner. En behandling ska ges. Behandlade lesioner ska utvärderas efter tre månader och om det skett en ofullständig respons, kan en andra behandling ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Behandling av AK-lesioner och/eller "field cancerization" (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud), BCC och Bowens sjukdom med hjälp av en lampa med rött ljus:

- a) *Förbehandling av lesionerna:* Fjäll och skorpor ska avlägsnas och huden ruggas upp innan ett tunt lager av Metvix appliceras på lesionerna. Använd en spatel och applicera ett lager Metvix (ca 1 mm tjockt) på området med lesioner (upp till ca 20 cm² för "field cancerization") och på ca 5-10 mm av omgivande hud. Täck det behandlade området med ett ocklusivt förband i 3 timmar. Avlägsna förbandet och tvätta därefter området med koksaltlösning.
- b) *Belysning:* Omedelbart efter rengöring av lesionerna ska hela behandlingsområdet belysas med en röd ljuskälla, antingen med ett smalt spektrum omkring 630 nm och en ljusdos på ca 37 J/cm² eller ett bredare och kontinuerligt spektrum mellan 570 och 670 nm med en ljusdos på ca 75 J/cm². Ljusintensiteten på lesionens yta får inte vara högre än 200 mW/cm². Endast lampor med CE-märkning, utrustade med adekvata filter och/eller reflekterande speglar för att minimera exponering för värme, blått ljus och UV-strålning, ska användas. Det är viktigt att kontrollera att korrekt ljusdos ges. Ljusdosen bestäms av faktorer som ljusfältets storlek, avstånd mellan lampa och hudyta, och belysningstid. Dessa faktorer varierar mellan olika typer av lampor, och hantering ska ske i enlighet med användarinstruktionerna för den aktuella lampan. Given ljusdos ska övervakas om detektor för detta finns. Patient och personal ska följa de säkerhetsinstruktioner som medföljer ljuskällan. Under belysning ska patient och operatör bära skyddsglasögon motsvarande lampans ljusspektrum. Frisk, obehandlad hud som omger lesionen behöver inte skyddas under belysningen. Multipla lesioner kan behandlas vid samma behandlingstillfälle.

Behandlingsresultaten ska kontrolleras efter 3 månader, och vid denna kontroll kan behandlingen upprepas på de lesioner som inte svarat fullständigt på första behandlingen. Vid basalcellscancer och Bowens sjukdom bör behandlingssvaret verifieras genom histologisk undersökning av biopsimaterial. Noggrann långsiktig övervakning av basalcellscancer och Bowens sjukdom, inkluderande histologi vid behov, rekommenderas.

Behandling av AK-lesioner och/eller "field cancerization" (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud) med hjälp av naturligt dagsljus:

- a) *Överväganden före behandlingen:* Metvix-behandling med naturligt dagsljus kan användas om temperaturförhållandena är lämpliga för att vistas utomhus under 2 timmar. Om vädret är regnigt, eller sannolikt kommer att bli så, bör Metvix-behandling med naturligt dagsljus inte användas (se avsnitt 5.1).
- b) *Förbehandling av lesionerna:* En solskyddskräm ska användas, se avsnitt 4.4. När solskyddskrämen har torkat avlägsnas fjäll och skorpor och huden ruggas upp innan ett tunt lager av Metvix appliceras på lesionerna eller området för "field cancerization". Ingen ocklusion är nödvändigt.



- c) *Belysning med dagsljus vid behandling av AK:* Patienterna ska vistas utomhus direkt efter applikation av Metvix eller senast inom 30 minuter, för att undvika överdriven ackumulering av protoporfyrin IX, vilket kan leda till större smärta vid ljusexponering. För att minimera smärta och säkerställa maximal effekt bör patienten stanna utomhus under 2 sammanhängande timmar i fullt naturligt dagsljus och under den tiden undvika att gå inomhus. På soliga dagar kan patienten söka skydd i skuggan om det är obehagligt att vistas i direkt solljus. Efter 2 timmars ljusexponering ska Metvix tvättas bort.

Multipla lesioner kan behandlas vid samma behandlingstillfälle.

Behandlade lesioner ska utvärderas efter tre månader och om det skett en ofullständig respons, kan en andra behandling ges.

Behandling av AK-lesioner och/eller "field cancerization" (områden med aktiniska keratoser och solskadad hud) med hjälp av artificiellt dagsljus

- a) *Förbehandling av lesionerna:* Fjäll och skorpor ska avlägsnas och huden ruggas upp innan ett tunt lager av Metvix appliceras på behandlingsområdet.

Oklusion är inte nödvändig. Solskyddskräm behöver inte användas, eftersom patienterna inte exponeras för ultraviolett ljus.

- b) *Belysning med artificiellt dagsljus vid behandling av AK:* Lesionen ska direkt efter appliceringen av Metvix, eller senast inom 30 minuter efter appliceringen, exponeras för det artificiella dagsljuset för att undvika överdriven ackumulering av protoporfyrin IX, vilket kan leda till större smärta vid ljusexponering. För att minimera smärta och säkerställa maximal effekt bör patienten exponeras för artificiellt dagsljus under 2 sammanhängande timmar, i en bekväm position. Efter 2 timmars ljusexponering ska Metvix tvättas bort. Endast apparatur med CE-märkning ska användas. Apparaturen ska ha ett kontinuerligt ljusspektrum i intervallet 400 till 750 nm och generera en belysningsstyrka på mer än 12 000 lux på lesionens yta. Det är viktigt att kontrollera att korrekt ljusdos ges. Ljusdosen bestäms av faktorer som belysningsstyrkan (eller motsvarande), ljusfältets storlek, avståndet mellan lampa och hudyta, och belysningstid. Dessa faktorer varierar mellan olika typer av lampor, och lampan ska användas i enlighet med bruksanvisningen. Patient och personal ska följa de säkerhetsanvisningar som medföljer ljuskällan. Frisk, obehandlad hud som omger lesionen behöver inte skyddas under belysningen. Multipla lesioner kan behandlas vid samma behandlingstillfälle.

Behandlingsresultaten ska kontrolleras efter 3 månader, och vid denna kontroll kan behandlingen upprepas på de lesioner som inte svarat fullständigt på första behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, inklusive jordnötsoolja, jordnötter eller soja.

Morfea basaliom.

Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Andvändningen av Metvix kräver specifik kunskap inom fotodynamisk terapi eftersom det kan vara nödvändigt att använda en lampa med rött ljus eller en lampa med artificiellt dagsljus. Därför ska Metvix endast administreras i närvaro av läkare, sjuksköterska eller någon som har utbildats i användning av fotodynamisk terapi.

När Metvix används med naturligt dagsljus ska en solskyddskräms appliceras på alla områden som utsätts för dagsljus, inklusive behandlingsområdet, före preparering av lesionen. Solskyddsmedel som används ska erbjuda tillräckligt skydd (SPF30 eller högre) och får inte innehålla fysikaliska filter (t.ex. titandioxid, zinkoxid, järnoxid) eftersom dessa hämmar absorptionen av synligt ljus och därmed kan påverka effekten. Endast solskydd med kemiska filter ska användas vid dagsljusbehandling.

Metvix rekommenderas inte under graviditet (se avsnitt 4.6).

Tjocka (hyperkeratotiska) aktiniska keratoser ska inte behandlas med Metvix. Erfarenhet saknas från behandling med Metvix av lesioner, som är pigmenterade, kraftigt infiltrerande eller finns på könsorganen. Erfarenhet saknas från behandling av Bowens sjukdom-lesioner, som är större än 40 mm. Som vid kryoterapi och 5-FU-behandling av Bowens sjukdom är graden av behandlingsrespons lägre för stora lesioner (> 20 mm i diameter) än den för små lesioner.

Det finns begränsad erfarenhet från exponering efter godkännandet vid behandling av aktiniska keratoser och Bowens sjukdom hos transplanterade patienter på immunsuppressiv behandling. Noggrann övervakning av dessa patienter, med upprepad behandling vid behov rekommenderas för denna population.

Det finns ingen erfarenhet av att behandla Bowens sjukdom hos patienter som tidigare exponerats för arsenik.

Metylaminolevulinat kan orsaka sensibilisering vid hudkontakt vilket kan leda till angioödem, eksem vid applikationsstället eller allergisk kontaktdermatit. Hjälpmidlet cetostearylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t ex kontaktdermatit), metyl- och propylparahydroxibensoat (E218, E216) kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Eventuell UV-terapi ska avbrytas innan behandlingen startar. Som en generell försiktighetsåtgärd ska solljus undvikas på behandlade och omgivande hudtyper under cirka 2 dagar efter behandlingen.

Direkt ögonkontakt med Metvix ska undvikas. Metvix ska inte appliceras på ögonlocken och slemhinnor.

Smärta under belysning med rött ljus kan orsaka högt blodtryck. Det rekommenderas därför att blodtrycket mäts på alla patienter innan behandling med rött ljus. Om kraftig smärta uppkommer under behandling med rött ljus ska blodtrycket kontrolleras. Vid svår hypertoni ska belysningen med rött ljus avbrytas och lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas.

Konventionell fotodynamisk terapi (PDT) med en lampa med rött ljus kan i mycket sällsynta fall vara den utlösande faktorn för transitorisk global amnesi. Den exakta mekanismen är inte känd, men stress och smärta kopplad till belysning med lampan kan öka risken att utveckla transitorisk amnesi. Om tecken på förvirring eller desorientering observeras, ska PDT omedelbart avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av metylaminolevulinat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat – reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Metvix rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om metylaminolevulinat/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Metvix efter att man tagit hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Metvix med rött ljus vid AK, BCC och Bowens sjukdom

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen: Cirka 60% av patienterna upplevde reaktioner lokaliserade till behandlingsområdet orsakade av toxisk effekt av fotodynamisk behandling (fototoxicitet) eller till preparering av lesionen.

De vanligaste symptomen är smärtsamma och brännande hudreaktioner. Typiskt är att det börjar i samband med ljusbehandlingen eller strax därefter, består i några timmar men försvinner under behandlingsdagen. Svårighetsgraden är vanligen lätt till måttlig men kräver sällan att ljusbehandlingen avbryts. De vanligaste tecknen på fototoxicitet är erytem och sårskorpor. Huvudsakligen är svårighetsgraden för dessa lätt till måttlig och symtomen kvarstår under 1-2 veckor, i vissa fall längre. Frekvensen och intensiteten av lokala fototoxiska reaktioner kan reduceras med upprepad behandling av Metvix.

b) Tabell över biverkningar: förekomsten av biverkningar i kliniska prövningar omfattande 932 patienter som erhöll standardbehandling med rött ljus, samt biverkningar från säkerhetsövervakningen efter marknadsföring, redovisas i tabellen nedan.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se Tabell 1).

Tabell 1: Tabell över biverkningar

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Parestesi, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Transitorisk global amnesi (inklusive förvirringstillstånd och desorientering)
Ögon	Mindre vanlig	Ögonsvullnad, värk i ögonen
	Ingen känd frekvens	Ögonlocksödem
Blodkärl	Mindre vanlig	Sårblödning
	Ingen känd frekvens	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	Hudsmärta, brännande känsla, sårskorpor, erytem
	Vanlig	Hudinfektion, sår, ödem, svullnad, blåsor, hudblödning, klåda, fjällning, värmekänsla

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanlig	Urticaria, utslag, hudirritation, fotosensitiva reaktioner, hypopigmentering, hyperpigmentering, värmeutslag, känsla av obehag
	Inte känd frekvens	Angioödem, ansiktsödem (svullet ansikte), eksem vid applikationsstället, allergisk kontaktdermatit, pustulösa hudutslag (pustler vid applikationsstället)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Utsöndring från applikationsstället, värmekänsla
	Mindre vanlig	Trötthet

Metvix med dagsljus vid AK

Inga nya lokala biverkningar rapporterades i de två fas III-studierna med Metvix dagsljus jämfört med de redan kända biverkningarna med Metvix rött ljus. Metvix DL-PDT var nästan smärtfri jämfört med Metvix c-PDT (se avsnitt 5.1).

I de två fas III-studierna, inkluderande totalt 231 patienter, rapporterades lokala relaterade biverkningar mindre frekvent för Metvix DL-PDT- än för c-PDT-behandlade sidor (45,0% respektive 60,1% av försökspersonerna).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Svårighetsgraden av de lokala fototoxiska reaktionerna såsom erytem, smärta och brännande känsla kan öka vid prolongerad appliceringstid och/eller mycket hög röd ljusintensitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid tumörsjukdomar, ATC-kod: L01XD03

Verkningsmekanism

- Metvix med rött ljus vid AK, BCC och Bowens sjukdom

Efter lokal applicering av metylaminolevulinat, ackumuleras porfyriner intracellulärt i de behandlade hudlesionerna. De intracellulära porfyrinerna (inklusive PpIX) är fotoaktiva, fluorescerande substanser och, vid ljusaktivering i närvaro av syre, bildas singlettsyresyra som skadar cellens beståndsdelar, särskilt

mitokondrierna. Ljusaktivering av ackumulerade porfyriner leder till en fotokemisk reaktion och därigenom fototoxicitet hos de ljusexponerade målcellerna.

- Metvix med dagsljus vid AK

Efter topikal applicering av metylaminolevulinat produceras porfyriner intracellulärt i de behandlade lesionerna. De intracellulära porfyrinerna (inklusive PpIX) är fotoaktiva, fluorescerande föreningar. Vid aktivering av dagsljus och i närvaro av syre bildas singlettsyret som skadar cellerna, särskilt cellernas mitokondrier. När Metvix används med dagsljus, produceras PpIX kontinuerligt och aktiveras i målcellerna vilket skapar en konstant mikrofototoxisk effekt under den 2 timmar långa dagsljusexponeringen.

Naturligt dagsljus är inte alltid tillräckligt för Metvix dagsljus-behandling under vintermånaderna i vissa delar av Europa. Fotodynamisk terapi med Metvix med naturligt dagsljus kan utföras året runt i södra Europa, från februari till oktober i Mellaneuropa, och från mars till oktober i norra Europa.

Fotodynamisk terapi med Metvix med en lampa med artificiellt dagsljus kan utföras året runt utan några begränsningar.

Klinisk effekt och säkerhet

- Metvix med dagsljus vid AK

Effekten och säkerheten av fotodynamisk terapi med Metvix med dagsljus (DL-PDT) jämfördes med konventionell fotodynamisk terapi med Metvix (c-PDT) i två randomiserade, prövarblindade, jämförande, intraindividella kliniska studier i Australien och Europa, med totalt 231 patienter.

Patienterna behandlades på ena sidan av ansiktet eller i hårbotten med Metvix DL-PDT och på den motstående sidan med Metvix c-PDT.

Resultaten av båda fas III-studierna visade att Metvix DL-PDT är likvärdig (non-inferior) med Metvix c-PDT för behandling av AK-lesioner (på den procentuella förändringen från utgångsvärdet i antalet behandlade lesioner per sida vid 12 veckor efter en behandling) och är signifikant mindre smärtsamt. I den australiensiska studien, var den procentuella förändringen från utgångsvärdet i antalet milda behandlade lesioner 89,2 % mot 92,8 % för DL-PDT respektive c-PDT (95 % CI av medelbehandlingskillnad: [-6,8; -0,3], per protokoll-population). I den europeiska studien, var den procentuella förändringen från utgångsvärdet i antalet totala (lindriga och måttliga) behandlade lesioner 70,1 % mot 73,6 % för DL-PDT respektive c-PDT (95 % CI av medelbehandlingskillnad: [-9,5; 2,4], per protokoll-population).

Metvix DL-PDT var nästan smärtfri jämfört med Metvix c-PDT, med en smärtvärdering (på en 11-gradig skala från 0 till 10) på 0,8 jämfört med 5,7 ($p < 0,001$) i australiensiska studien och 0,7 jämfört med 4,4 ($p < 0,001$) i den europeiska studien.

I båda studierna, oavsett om vädret var soligt eller molnigt, visades effekt.

Upprätthållandet av lesionernas responsfrekvens bedömt i den australiensiska studien var hög med båda behandlingarna för patienter i vecka 24 (96 % för DL-PDT och 96,6 % för c-PDT).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dermal absorption av radioaktivt märkt metylaminolevulinat applicerad på human hud har studerats *in vitro*. Efter 24 timmar var den genomsnittliga kumulativa absorptionen genom human hud 0,26% av den administrerade dosen. Det hade bildats en huddepå innehållande 4,9% av dosen. Inga motsvarande studier på human hud med skador liknande aktinisk keratos i kombination med skrapad yta eller utan stratum corneum har genomförts.

En högre grad av ackumulering av porfyriner i lesioner jämfört med normal hud har visats hos människa med Metvix kräm.

Efter tre timmars appliceringstid och efterföljande belysning med icke-koherent ljus med våglängden 570-670 nm och en total ljusdos på 75 J/cm² uppstår fullständig fotoblekning och porfyrin-nivåerna återgår till värdena före behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad dos-toxicitet och genotoxicitet. Djurstudier, där metylaminolevulinat administrerades i.v. vid höga doser under dräktighet, har visat på reproduktionstoxicitet. Fynden inkluderade effekter på benbildning i kanin och en något förlängd dräktighetsperiod i råttor. Som en följd av detta ska metylaminolevulinat undvikas under graviditet hos människor. Karcinogenicitetsstudier med metylaminolevulinat har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Självemulgerande glycerylmonostearat
cetostearylalkohol
poloxyl 40 stearat
metylparahydroxibensoat (E 218)
propylparahydroxibensoat (E216)
dinatriumedetat
glycerol
vitt vaselin
kolesterol
isopropylmyristat
jordnötsolja
raffinerad mandelolja
oleylalkohol
renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 15 månader.
Förbrukas inom 3 månader efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med skyddande lack invändigt och latexförsegling. Skruvkork av HDPE.
Metvix kräm tillhandahålles i en tub innehållande 1 g eller 2 g kräm. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16796

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.4.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 21.8.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.4.2022