

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metvix 160 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Metvix sisältää setostearyylialkoholia (40 mg/g), metyyliiparahydroksibentsoattia (E 218, 2 mg/g), propyyliiparahydroksibentsoattia (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, tyvisolusyövä 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.

Pediatriiset 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 suolaliuoksella
- 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 75 J/cm². c Valon voimakkuus leesion pinnalla ei saa ylittää 200 mW/cm². Käytettävä ainoastaan CE-merkittyjä, tarpeellisilla suodattimilla ja/tai heijastavilla peileillä varustettuja lamppuja, joiden avulla altistuminen lämmölle, siniselle valolle ja ultraviolettisäteilylle voidaan minimoida. On tärkeää 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 BBC- ja Bowenin taudin tarkkaa pitkäaikaista kliinistä seurantaa, tarvittaessa yhdistettynä histologiaan.

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



- a) *Ennen hoitoa huomioon otettavaa:* 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 leesio(ide)n 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 ultravioletivalolle.
- 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 tyyppiin mukaan, ja lampun 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 alueilla, myös hoidettavalle alueelle, ennen kuin leesiota valmistellaan. Suojakertoimen pitää olla riittävän suuri (30 tai enemmän), eikä suoja-aine saa sisältää fysikaalisia suodattimia (esim. titaanidioksidia, sinkkioksidia, rautaoksidia), 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 tietoja tai on vain vähän tietoja 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 kudos	Hyvin yleinen	Ihonsärky, ihon polttelu, ruvenmuodostus, eryteema
	Yleinen	Ihotulehdus, ihon haavaumat, ihon turvotus, rakkulat, ihoverenvuoto, kutina, ihon hilseily, lämmöntunne iholla
	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 ammattilaisia 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 singlettihiappi, 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 singlettihiappi, 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 merkittävästi vähemmän kivulias.

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

Metvix DL-PDT oli lähes kivuton verrattuna Metvix c-PDT-hoitoon, 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 Farmakokineetiikka

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 karheutunut pinta tai josta puuttui epidermis.

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 kokonaisvaloannoksen 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

Emulgoitava glyserolimonostearaatti
setostearyylialkoholi
polyoksyli(40)stearaatti (makrogolistearaatti)
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
dinatriumedetaatti
glyseroli
valkovaseeliini
kolesteroli
isopropyylimyristaatti
maapähkinäöljy
puhdistettu manteliöljy
olelyylialkoholi
puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 15 kuukautta
28 päivää 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

7.5.2021