



PRODUKTRESUMÉ
Danmark
for
Metvix, creme

0. D.SP.NR.
21098

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Metvix

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Metvix creme indeholder 160 mg/g methylaminolevulinat (som hydrochlorid) ækvivalent med 16,0% methylaminolevulinat (som hydrochlorid).

Hjælpestofferne omfatter cetostearylalkohol (40 mg/g), methylparahydroxybenzoat (E 218; 2 mg/g), propylparahydroxybenzoat (E 216; 1 mg/g) og jordnøddolie (30 mg/g).

Samtlige hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Creme.
Farven er cremefarvet til lysegul.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af tynde eller ikke-hyperkeratotiske og ikke-pigmenterede aktiniske keratoser i ansigtet og hovedbunden, når andre former for terapi betragtes som mindre egnede.

Kun til behandling af superficielle og/eller nodulære basalcellecarcinomer, som skønnes uegnede til andre tilgængelige terapiformer på grund af mulig behandlingsrelateret morbiditet og ringe kosmetisk resultat, såsom læsioner i midten af ansigtet eller på ørerne, læsioner på alvorligt solbeskadiget hud, store læsioner eller rekurrente læsioner.

Behandling af carcinoma in situ cutis (Bowens sygdom), når kirurgisk excision findes mindre egnet.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne (inklusive ældre)

I behandlingen af aktiniske keratoser (AK) bør én session med fotodynamisk terapi udføres. Behandlede læsioner bør kontrolleres efter 3 måneder, og om nødvendigt gentages behandlingen.

I behandlingen af basalcellecarcinomer (BCC) og Bowens sygdom bør to sessioner udføres med én uges mellemrum. Før påføring af Metvix creme skal læsionsoverfladen forberedes ved at fjerne skæl og skorpe og gøre læsionsoverfladen ru. Nodulære BCC-læsioner er ofte dækket af et intakt epidermalt keratinlag, som skal fjernes. Eksponeret tumormateriale skal forsigtigt fjernes uden forsøg på at skære dybere end randen af tumoren.

Påfør et lag Metvix creme (ca. 1 mm tykt) ved anvendelse af en spatel på læsionen og det omkringliggende 5-10 mm normalt hud. Dæk det behandlede område med en okkluderende bandage i 3 timer.

Fjern bandagen og rens området med saltvand og eksponer umiddelbart derefter læsionen til rødt lys med et kontinuerligt spektrum på 570-670 nm og en total lysdosis på 75 J/cm^2 på læsionens overflade. Rødt lys med et snævrere spektrum, der giver samme aktivering af akkumulerede porphyriner, kan anvendes. Lysintensiteten på læsionsoverfladen må ikke overstige 200 mW/cm^2 .

Kun CE-mærkede lamper må anvendes, udstyret med de nødvendige filtre og/eller reflekterende spejle for at minimere varmeeksponering, blått lys og UV-stråling. Det er vigtigt at sikre, at der gives den korrekte lysdosis. Lysdosis bestemmes af faktorer såsom størrelsen af lysfeltet, afstanden imellem lampe og hudoverflade samt belysningstidsrum. Disse faktorer varierer med lampetype, og lampen bør anvendes ifølge brugsvejledningen. Den leverede lysdosis bør monitoreres, hvis en egnet detektor er tilgængelig.

Patient og operatør bør overholde sikkerhedsinstruktioner leveret sammen med lyskilden. Under belysningen bør patient og operatør bære beskyttelsesbriller, som svarer til lampens lysspektrum.

Rask ubehandlet hud, der omgiver læsionen, behøver ikke at blive beskyttet under belysning.

Flere læsioner kan behandles under samme behandlingssession.

Behandlingseffekten skal vurderes efter tre måneder, og i forbindelse med denne vurdering kan behandlingen gentages på de læsioner, der ikke har reageret optimalt på den første behandling. Ved basalcellecancer og Bowens sygdom bør behandlingseffekten verificeres med en histologisk undersøgelse af biopsimateriale. Efterfølgende anbefales nøje, langvarig klinisk overvågning af basalcellecancer og Bowens sygdom med, om nødvendigt, histologi.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med behandling af patienter under alderen 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, inklusiv jordnøddolie. Morfeaform basalcellecarcinom. Porphyria.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Metvix må kun gives i tilstedeværelsen af en læge, sygeplejerske eller andet sundhedspersonale, der har lært om brugen af fotodynamisk terapi sammen med Metvix.

Metvix anbefales ikke under graviditet (se 4.6).

Tyk (hyperkeratotisk) aktinisk keratose må ikke behandles med Metvix. Der er ingen erfaring med at behandle læsioner, som er pigmenterede, stærkt infiltrerende eller findes på kønsorganerne, med Metvix creme. Der er ingen erfaring med at behandle Bowens sygdom-læsioner, som er større end 40 mm. Ligesom ved kryoterapi og 5-FU terapi mod Bowens sygdom er responsprocenten for store læsioner (>20 mm i diameter) lavere end for små læsioner. Der er ingen erfaring med at behandle Bowens sygdom hos transplanterede patienter i immunsuppressiv terapi eller hos patienter med en sygehistorie med eksponering for arsenik.

Methylaminolevulinat kan forårsage sensibilisering ved hudkontakt. Hjælpestoffet cetostearylalkohol kan forårsage lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis), methyl- og propylparahydroxybenzoat (E218, E216) kan forårsage allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

Enhver form for UV-terapi bør ophøre før behandling. Som en generel forholdsregel bør solekspose af de behandlede læsionsområder og den omgivende hud undgås i ca. 2 dage efter behandling.

Direkte øjenkontakt med Metvix creme skal undgås.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af interaktion med methylaminolevulinat.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om graviditeter eksponeret for methylaminolevulinat. Der er ikke udført studier af reproduktionstoxicitet i dyr. Metvix anbefales ikke under graviditet (se 4.4).

Amning

Mængden af methylaminolevulinat, der udskilles i kvinders brystmælk, efter lokal påføring af Metvix creme, kendes ikke. I mangel af kliniske erfaringer bør amning afbrydes i 48 timer efter påføring af Metvix creme.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

a) Ca. 60 af patienterne oplever reaktioner lokaliserede til behandlingsfeltet, som er kendetegnede ved toksiske virkninger ved fotodynamisk terapi (fototoxicitet) eller relaterede til præparation af læsionen.

De oftest forekommende symptomer er smerter og en brændende fornemmelse i huden, som typisk begynder under belysningen eller lige efter, vedvarer nogle timer og ophører samme dag. Symptomerne er i reglen milde eller moderate og kræver sjældent afbrydelse af belysningen. De oftest forekommende symptomer på fototoxicitet er erythema og

sårskorper. De fleste symptomer er milde eller moderate og kan vedvare i 1-2 uger eller evt. længere.

Gentagne behandlinger med Metvix har ikke øget frekvensen og intensiteten af lokale fototoksiske reaktioner.

b) Incidensen af bivirkninger i kliniske forsøgspopulationer på 932 patienter, der fik standardbehandlingen, er vist i tabellen nedenfor.

Organsystem (MedDRA)	Frekvens	Bivirkning
Sygdomme i nervesystemet	Almindelig	Paræstesi, hovedpine
Øjensygdomme	Ikke almindelig	Opsvulmede øjne, øjensmerter
Karsygdomme	Ikke almindelig	Blødende sår
Gastrointestinale sygdomme	Ikke almindelig	Kvalme
Sygdomme i hud og subkutane væv	Meget almindelig	Smerter, brændende fornemmelse, sårskorper, erytem
	Almindelig	Infektion, sår, ødem, hævelser, vabler, hudblødning, pruritus, afskalning, varmfornemmelse
	Ikke almindelig	Urticaria, udslæt, hudirritation, fotosensitiv reaktion, hypopigmentering, varmeudslæt, hudgener
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Almindelig	Ekssudat på applikationsstedet, varmfornemmelse
	Ikke almindelig	Træthed
<p>* Meget almindelige bivirkninger: Bivirkninger, der optræder hos $\geq 1/10$ af patienterne. Almindelige bivirkninger: Bivirkninger, der optræder hos $\geq 1/100$, $< 1/10$ af patienterne. Ikke almindelige bivirkninger: Bivirkninger, der optræder hos $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$ af patienterne. Bivirkninger, som er rapporteret af flere end to patienter, er inkluderet.</p>		

Eksem på applikationsstedet er beskrevet i rapporter efter markedsføring (frekvensen kendes ikke).

4.9 Overdosering

Sværhedsgraden af lokale fototoksiske reaktioner såsom erythema, smerte og brændende fornemmelse kan øges i tilfælde af længerevarende påføring eller meget høj lysintensitet.

4.10 Udlevering

NBS

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Antineoplastisk middel, ATC Kode: L01X D03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme:

Efter lokal påføring af methylaminolevulinat akkumulerer porphyriner intracellulært i de behandlede hudlæsioner. De intracellulære porphyriner (inklusive PpIX) er fotoaktive, fluorescerende forbindelser, og ved lysaktivering i tilstedeværelsen af oxygen dannes singlet ilt, som forårsager skade på dele af cellen i særdeleshed mitokondrier.

Lysaktivering af akkumulerede porphyriner fører til en fotokemisk reaktion og dermed fototoxicitet rettet mod de lyseksponerede målceller.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

In vitro dermal absorption af radioaktivt mærket methylaminolevulinat påført huden er blevet undersøgt hos mennesker. Efter 24 timer var den gennemsnitlige kumulative absorption igennem huden hos mennesker 0,26 % af den påførte dosis. Der blev dannet et depot i huden indeholdende 4,9 % af dosis. Der er ikke udført tilsvarende studier i menneskehud med skader svarende til aktinisk keratose-læsioner og i tilgift ru overflader eller uden stratum corneum.

Hos mennesker er demonstreret en højere grad af akkumulation af porphyriner i læsioner sammenlignet med normal hud med Metvix creme. Efter påføring af cremen i 3 timer og efterfølgende bestråling med ikke-kohærent lys ved bølgelængden 570-670 nm og en total lysdosis af 75 J/cm² sker der en komplet fotoblekning, hvor mængderne af porphyrinerne vender tilbage til værdierne før behandling.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske studier af generel toxicitet og genotoxicitetstudier i tilstedeværelse eller fravær af fotoaktivering tyder ikke på potentielle risici for mennesker. Der er ikke gennemført carcinogenicitetsstudier eller studier af reproduktionsevnen med methylaminolevulinat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Selv-emulgerende glycerylmonostearat

cetostearylalkohol

poloxyl 40 stearat

methylparahydroxybenzoat (E 218)

propylparahydroxybenzoat (E 216)

dinatriumedetat

glycerol

hvid, blød paraffin

cholesterol

isopropylmyristat

jordnøddolie

mandelolie, rensed
oleylalkohol
renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt pakning: 1 år.

1 uge efter første åbning af beholderen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C)

6.5 Emballage

Aluminiumstube med en indre beskyttende lakfernis og en latex forsegling. Skruehætte af HDPE.

Metvix creme leveres i en tube indeholdende 2 g creme.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PhotoCure ASA
Hoffsveien 48
NO-0377 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

32850

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21 marts 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

30. august 2006