

## VALMISTEYHTEENVETO

FINLAND



### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metvix 160 mg/g emulsiovoide.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metvix-emulsiovoide sisältää metyyliaminolevulinaattihydrokloridia vastaten 160 mg/g metyyliaminolevulinaattia, joka vastaa 16,0 % metyyliaminolevulinaattia. Apuaineet: setostearyylialkoholi (40 mg/g), metyyliiparahydroksibentsoatti (E 218, 2 mg/g), propyyliiparahydroksibentsoatti (E 216, 1 mg/g) ja maapähkinäöljy (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, kun muut hoidot on todettu vähemmän sopiviksi. 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.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset (iäkkäät henkilöt mukaan lukien)

Aktiivisen keratoosin (AK) hoidon tulee koostua yhdestä hoitokerrasta. Hoidetut leesiot arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua ja tarvittaessa hoito toistetaan. Tyvisolusyövän (BCC) ja Bowenin taudin hoidon tulee koostua kahdesta hoitokerrasta, joiden väli on yksi viikko. Ennen Metvix-emulsiovoiteen levittämistä leesion pinta tulee valmistella poistamalla hilseilevä iho ja pintakerrostumat sekä karheuttamalla haavojen pinnat. Tyvisolusyövän (BCC) nodulaarisia leesioita peittää usein kiinteä epidermoksen keratiinikerros, joka tulee poistaa. Paljaana oleva

syöpäainees tulee poistaa varovaisesti mutta kasvaimen reuna-alueiden ulkopuolella olevaa ainesta ei saa yrittää poistaa.

Levitä kerros Metvix-emulsiovoidetta (noin 1 mm paksuudelta) lastan avulla leesion päälle ja sitä ympäröivälle terveelle iholle 5-10 mm yli leesion reunojen. Peitä hoidettava iho okklusiositeellä 3 tunnin ajaksi.

Poista side, puhdista alue suolaliuoksella ja altista leesion välittömästi punaiselle valolle, jonka yhtäjaksoinen spektri on 570-670 nm ja kokonaisvaloannos leesion pinnalla  $75 \text{ J/cm}^2$ . Voidaan käyttää kapeampispektristä punaista valoa, jolla on sama kyky aktivoida keräytyneet porfyriinit. Valon voimakkuus leesion pinnalla ei saa ylittää  $200 \text{ mW/cm}^2$ .

Käytettävä ainoastaan CE-merkittyjä, tarpeellisilla suodattimilla ja/tai heijastavilla peileillä varustettuja lamppeja, 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.

Samana 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 seuranta, tarvittaessa yhdistettynä histologiaan.

#### Lapset ja nuoret:

Alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, maapähkinäöljy mukaan lukien. Fibrosoiva tyvisolusyöpa. Porfyria.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Metvix tulee annostella vain Metvixillä tapahtuvaan fotodynaamiseen hoitoon perehtyneen lääkärin, sairaanhoitajan tai muun hoitohenkilökuntaan kuuluvan valvonnassa.

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

Paksuja (hyperkeratoottisia) aktiivisia keratooseja ei saa hoitaa Metvixillä. Pigmentoituneiden, hyvin infiltroituvien, tai genitaalissa sijaitsevien leesioiden hoidosta Metvix-emulsiovoiteella 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. Bowenin taudin hoidosta potilailla, joilla on siirrännäinen ja joita hoidetaan immunosuppressiivisella hoidolla, tai jotka ovat aiemmin altistuneet arsenikille, ei ole kokemusta.

Metyyliaminolevulinaatti voi aiheuttaa herkistymistä ihokontaktin kautta. 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.

Metvix-emulsiovoiteen joutumista silmiin on vältettävä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Metyyliaminolevulinaatin yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole erityisesti tutkittu.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Kliinisiä tietoja metyyliaminolevulinaatin käytöstä raskauden aikana ei ole saatavissa. Lisääntymiseen kohdistuvaa myrkyllisyyttä ei ole tutkittu eläimillä. Metvixin käyttöä ei suositella raskauden aikana (ks. 4.4).

##### Imetys

Rintamaitoon erittyvän metyyliaminolevulinaatin määrää ihmisellä Metvix-emulsiovoiteen paikallisen käytön jälkeen ei tunneta. Koska kliinistä kokemusta ei ole, rintaruokinta täytyy keskeyttää 48 tunnin ajaksi Metvix-emulsiovoiteen käytön jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei oleellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

a) 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 alenee toistuvassa Metvix-hoidossa.

b) Alla olevassa taulukossa on kuvattu haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa tavanomaisten hoitosuosituksen mukaista hoitoa saaneiden 932 potilaan populaatiossa.

<b>Elinluokka (MedDRA)</b>	<b>Esiintyvyys*</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hermoston häiriöt	Yleinen	Harhatuntemus, päänsärky
Silmäsairaudet	Melko harvinainen	Silmien turvotus, silmäkipu
Verisuonistohäiriöt	Melko harvinainen	Haavaverenvuoto
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Melko harvinainen	Pahoinvointi
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	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, valoyliherkkyysreaktiot, ihon pigmentin lisääntyminen tai väheneminen, lämpöihottuma, epämiellyttävä tunne iholla
Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt	Yleinen	Annostelukohdan vuoto, kuumotus
	Melko harvinainen	Väsymys
<p>* Hyvin yleiset haittavaikutukset: haittavaikutukset, joita esiintyy <math>\geq 1/10</math> potilaalla.  Yleiset haittavaikutukset: haittavaikutukset, joita esiintyy <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt;1/10</math> potilaalla.  Melko harvinaiset haittavaikutukset: haittavaikutukset, joita esiintyy <math>\geq 1/1000</math>, <math>\leq 1/100</math> potilaalla.  Haittavaikutukset, joita on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu useammalla kuin kahdella potilaalla, on lueteltu.</p>		

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu annostelupaikan ihottumaa (esiintyvyys ei ole tiedossa).

#### 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Antineoplastinen aine, ATC-koodi: L01X D03

Vaikutusmekanismi:

Metyyliaminolevulinaatin paikallisen käytön jälkeen porfyriinit keräytyvät hoidettujen ihoaavojen solujen sisään. Solujen sisäiset porfyriinit (PpIX mukaan luettuna) ovat fotoaktiivisia, fluoresoivia yhdisteitä ja hapen läsnä ollessa valolla tapahtuvan aktivoitumisen johdosta muodostuu singlettihappi, joka vaurioittaa solukerrostoja, erityisesti mitokondriota. Keräytyneiden porfyriinien aktivoiminen valolla aiheuttaa valokemiallisen reaktion ja valotoksisuuden valolle altistuneisiin kohdesoluihin.

### 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 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  $75 \text{ J/cm}^2$  :n suuruisen kokonaisvaloannoksen jälkeen tapahtuu täydellinen valovalkaisu kun porfyriinitasot palautuvat hoitoa edeltäneelle tasolle.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta ja genotoksisuutta koskeneissa prekliinisissä tutkimuksissa, joko valoaktivointia käyttäen tai ilman sitä, ei ole todettu mitään ihmisille koituvaa vaaraa. Metyyliaminolevulinaatilla ei ole tehty karsinogeenisuus- tai lisääntymistutkimuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Emulgoitava glyserolimonostearaatti  
setostearyylialkoholi  
polyoksyyli(40)stearaatti (makrogolistearaatti)  
metyyliparahydroksibentsoaatti (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: 1 vuosi

1 viikko pakkauksen 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 2 g:n voideputkissa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

PhotoCure ASA  
Hoffsveien 48  
NO-0377 Oslo  
Norja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

16796

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.4.2002/

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.1.2007