



PREPARATOMTALE NORGE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metvix 160 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metvix krem inneholder 160 mg/g metylaminolevulinat (som hydroklorid) som tilsvarer 16.0 % metylaminolevulinat (som hydroklorid).

Hjelpestoffene inkluderer: cetostearylalkohol (40 mg/g), metylparahydroksybenzoat (E 218; 2 mg/g), propylparahydroksybenzoat (E 216; 1 mg/g) og jordnøttolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem.

Kremen er kremfarget til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av tynne eller ikke-hyperkeratotiske og ikke-pigmenterte aktiniske keratoser i ansiktet og på issen der annen behandling er mindre egnet.

Kun til behandling av overflatisk og/eller nodulær basalcellekraft der annen tilgjengelig terapi ikke er egnet på grunn av mulige komplikasjoner eller dårlig kosmetisk resultat; som lesjoner midt i ansiktet eller på ørene, lesjoner på alvorlig solskadet hud, store lesjoner, eller residiverende lesjoner.

Behandling av plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) der kirurgi er mindre egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne (inkludert eldre)

Ved aktinisk keratose (AK) gis behandlingen en gang. Behandlede lesjoner bør evalueres etter tre måneder, og hvis nødvendig gis ny behandling. Ved basalcellekraft (BCC) og plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) gis to behandlinger med en ukes mellomrom. Før Metvix krem appliseres skal overflaten på lesjonen skrapes for å fjerne skjell og skorper og gjøre overflaten ru. Nodulær basalcellekraft er ofte dekket av et intakt epidermalt keratinlag som skal fjernes. Tumormateriale som på denne måten kommer til syne skal fjernes forsiktig uten å skjære utenfor hudsvulstens ytterkant.

Et lag Metvix krem (ca 1 mm tykt) appliseres på lesjonen ved hjelp av en spatel og på 5-10 mm av omliggende frisk hud. Det behandlede området dekkes med okklusjonstape i 3 timer.

Okklusjonstapen fjernes, området vaskes med natriumkloridoppløsning og lesjonen eksponeres umiddelbart for rødt lys med et kontinuerlig spektrum på 570-670 nm og en total lysdose på 75 J/cm² ved lesjonens overflate. Rødt lys med et smalere spektrum men som gir samme lysaktivering av

akkumulerte porfyriner kan eventuelt benyttes. Lysintensiteten på lesjonens overflate skal ikke overstige 200 mW/cm².

Det skal kun benyttes CE merkede lamper med nødvendige filtre og/eller reflekterende speil som begrenser varmestråling, blått lys og UV-stråling. Det er viktig å påse at korrekt lysdose administreres. Lysdosen bestemmes av faktorer som størrelsen på lysfeltet, avstanden mellom lampen og hudoverflaten og belysningstiden. Disse faktorene varierer for ulike lamper, og hver lampe må brukes i henhold til medfølgende brukermanual. Lysdosen bør kontrolleres hvis en passende detektor er tilgjengelig.

Både pasient og personale skal følge de sikkerhetsinstruksjoner som medfølger lyskilden. Beskyttelsesbriller som dekker lampens spektrum skal benyttes av både pasient og personale under belysningen.

Omliggende frisk og ubehandlet hud trenger ikke tildekkes under belysningen.

Multiple lesjoner kan behandles samtidig.

Behandlingsresultat kontrolleres etter 3 måneder, og ved denne kontrollen kan man hvis ønskelig gjenta behandlingen for lesjoner med utilstrekkelig respons. Det anbefales å bekrefte responsen ved BCC lesjoner og plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) histologisk. Deretter anbefales nøye klinisk oppfølging over lang tid ved BCC og plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom), hvis nødvendig også histologisk.

Barn og ungdom

Erfaring fra behandling av pasienter under 18 år mangler.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene som inkluderer jordnøttolje.

Morfeaform basalcellekreft.

Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Metvix skal kun administreres i nærvær av lege, sykepleier eller annet helsepersonell som er opplært i bruk av fotodynamisk terapi med Metvix.

Metvix skal ikke brukes under graviditet (se 4.6).

Tykke (hyperkeratotiske) aktiniske keratoser skal ikke behandles med Metvix. Erfaring med Metvix mangler fra behandling av lesjoner som er pigmenterte, kraftig infiltrerende eller lokalisert til genitalia. Erfaring mangler fra behandling av plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) som er større enn 40 mm. Som for kryo- og 5-FU-behandling av plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom), er responsen lavere for store lesjoner (>20 mm i diameter) enn for små lesjoner. Erfaring mangler fra behandling av plateepitelkarsinom in situ (Bowens sykdom) hos organtransplanterte pasienter på immunosupprimerende behandling eller hos pasienter som tidligere har blitt utsatt for arsenikk.

Metylaminolevulinat kan forårsake allergiske reaksjoner ved hudkontakt. Hjelpestoffet cetostearylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), metyl- og propylparahydroksibenzoat (E 218, E 216) kan forårsake allergiske reaksjoner (som kan være forsinkede).

Eventuell UV-behandling bør avbrytes før behandlingen starter. Som en generell forsiktighetsregel bør sollys unngås på behandlede hudområder og omliggende partier i ca. 2 dager etter behandlingen.

Metvix krem må ikke komme i direkte kontakt med øynene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke gjennomført spesifikke interaksjonsstudier med metylaminolevulinat.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen erfaring fra behandling av gravide kvinner med metylaminolevulinat. Reproduksjonstoksikologiske studier på dyr er ikke utført. Metvix skal ikke brukes under graviditet (se 4.4).

Amming

Mengden metylaminolevulinat som utskilles i morsmelk etter lokal administrasjon av Metvix er ikke kjent. I mangel av klinisk erfaring skal amming unngås i 48 timer etter påføring av Metvix krem.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

a) Ca. 60 % av pasientene opplever reaksjoner lokalisert til behandlingsstedet og som tilskrives toksiske effekter av fotodynamisk behandling (fototoksisitet) eller som skyldes lesjonsprepareringen.

De vanligste symptomene er smerte og brennende følelse i huden. Det er vanlig at dette begynner under eller rett etter lysbehandlingen, varer i noen timer, og opphører samme dag. Alvorlighetsgraden er vanligvis mild eller moderat, men i sjeldne tilfeller kan det kreve at lysbehandlingen avbrytes. De vanligste tegn på fototoksisitet er erytem og skorpedannelse. Disse er vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad og vedvarer i 1-2 uker, i visse fall lenger.

Gjentatt behandling med Metvix er assosiert med redusert frekvens og intensitet av de lokale fototoksiske bivirkningene.

b) Hyppigheten av bivirkninger hos 932 pasienter behandlet med standardregime i kliniske studier er vist i tabellen under.

Organsystem (MedDRA)	Frekvens*	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Parestesi, hodepine
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Hevelse rundt øynene, øyesmerte
Karsykdommer	Mindre vanlige	Sårblødning
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Smerte i huden, brennende følelse i huden, skorpedannelse, erytem
	Vanlige	Hudinfeksjon, sår dannelse, hudødem, hevelse i huden, blemmer, hudblødning, pruritus, flassing, varm hud
	Mindre vanlige	Urtikaria, utslett, hudirritasjon, fotosensitivitetsreaksjoner, hypo- og hyperpigmentering, varmeutslett, følelse av ubehag i huden
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Væsking fra behandlingsstedet, varmek følelse
	Mindre vanlige	Tretthet
* Svært vanlige bivirkninger: Reaksjoner som opptrer hos $\geq 1/10$ pasienter. Vanlige bivirkninger: Reaksjoner som opptrer hos $\geq 1/100$, $< 1/10$ pasienter.		

Mindre vanlige bivirkninger: Reaksjoner som opptrer hos $\geq 1/1000$, $< 1/100$ pasienter. Bivirkninger som er rapportert hos mer enn to pasienter i kliniske studier er inkludert.
--

Eksem ved behandlingsstedet er beskrevet ved spontanrapportering etter markedsføring (frekvens ikke kjent).

4.9 Overdosering

Alvorlighetsgraden av de fototoksiske reaksjonene, slik som erytem, smerte og brennende følelse, kan øke ved forlenget applikasjonstid eller ved svært høy lysintensitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe

Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X D03

Virkningsmekanisme

Etter lokal applikasjon av metylaminolevulinat akkumuleres porfyriner intracellulært i de behandlede hudlesjonene. Intracellulære porfyriner (inkludert PpIX) er fotoaktive, fluorescerende forbindelser, og ved lysaktivering i nærvær av oksygen dannes reaktivt oksygen som forårsaker skader i cellene, spesielt i mitokondriene. Lysaktivering av akkumulerte porfyriner fører til en fotokjemisk reaksjon og dermed fototoksisitet hos de lyseksponeerte målcellene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dermal absorpsjon av radioaktivt merket metylaminolevulinat applisert på human hud er studert *in vitro*. Etter 24 timer var gjennomsnittlig kumulativ absorpsjon gjennom human hud 0,26 % av administrert dose. Det var dannet et huddepot som inneholdt 4,9 % av dosen. Det er ikke utført tilsvarende studier med skadet human hud som kan ligne aktinisk keratose der overflaten i tillegg er skrapet eller stratum corneum er fjernet.

En høyere grad av akkumulering av porfyriner i lesjoner sammenlignet med normal hud er vist hos menneske med Metvix krem. Etter tre timers applikasjonstid og påfølgende belysning med ikke-kohorent lys med bølgelengde 570-670 nm og en total lysdose på 75 J/cm^2 , oppstår fullstendig fotobleking og porfyrinnivåene går tilbake til utgangsverdiene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier av generell toksisitet og gentoksisitet med eller uten fotoaktivering indikerer ingen spesiell fare for mennesker. Reproduksjonstoksisitet og karsinogenisitetstudier med metylaminolevulinat er ikke gjennomført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Selvemulgerende glycerylmonostearat
cetostearylalkohol
polyoksyyl 40 stearat
metylparahydroksybenzoat (E 218)
propylparahydroksybenzoat (E 216)
natriumedetat
glyserol

hvit myk parafin
kolesterol
isopropylmyristat
jordnøttolje
renset mandelolje
oleylalkohol
renset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 1 år.

Brukes innen 1 uke etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumstube med innvendig beskyttende lakk og lateksforsegling. Skrukork av HDPE.

Metvix krem er tilgjengelig i en tube à 2 g krem.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PhotoCure ASA
Hoffsveien 48
0377 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-8209

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

2002-01-17

10. OPPDATERINGSDATO

2006-10-11