



PRODUKTRESUMÉ SVERIGE

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metvix 160 mg/g kräm

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen: 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 LÄKEMEDELFORM

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 när andra terapiformer anses mindre lämpliga.

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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna (inkluderande äldre)

Behandling av aktiniska keratoser (AK) bör ges vid ett tillfälle. Behandlade lesioner bör utvärderas efter tre månader och vid behov upprepas behandlingen. Behandling av basalcellscancer (BCC) och Bowens sjukdom bör ges vid två tillfällen med en veckas intervall. Innan Metvix kräm appliceras, ska ytan på lesionen skrapas för att avlägsna fjäll och krustor 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.

Applicera med hjälp av en spatel ett lager Metvix kräm (ca 1 mm tjockt) på lesionen och på 5-10 mm av omgivande frisk hud. Täck det behandlade området med ett ocklusivt förband i 3 timmar.

Avlägsna förbandet, tvätta därefter området med koksaltlösning och exponera omedelbart lesionen för rött ljus med ett kontinuerligt spektrum på 570 – 670 nm och en total ljusdos på 75 J/cm² vid lesionens yta. Rött ljus med ett smalare spektrum, men som ger samma ljusaktivering av ackumulerade porfyriker, kan eventuellt användas. 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.

Barn och ungdomar

Erfarenhet saknas från behandling av barn och ungdomar under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, vilket inkluderar jordnötsolja.

Morfeabasaliom.

Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Metvix får endast administreras i närvaro av läkare, sjuksköterska eller någon som har utbildats i användning av fotodynamisk terapi med Metvix.

Metvix rekommenderas inte under graviditet (se 4.6).

Tjocka (hyperkeratotiska) aktiniska keratoser ska inte behandlas med Metvix. Erfarenhet saknas från behandling med Metvix kräm 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. Erfarenhet saknas från behandling av Bowens sjukdom hos

transplanterade patienter som får immunsuppressiv behandling eller hos patienter som tidigare exponerats för arsenik.

Metylaminolevulinat kan orsaka sensibilisering vid hudkontakt. 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 hudytor under cirka 2 dagar efter behandlingen.

Direkt ögonkontakt med Metvix kräm ska undvikas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts med metylaminolevulinat.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

För metylaminolevulinat saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur saknas. Metvix rekommenderas inte under graviditet (se 4.4).

Amning

Mängden metylaminolevulinat som utsöndras i bröstmjölk efter lokal administrering av Metvix kräm är inte känd. I avsaknad av kliniska erfarenheter ska amning undvikas under 48 timmar efter applicering av Metvix kräm.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

a) Ungefär 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.

Upprepad behandling med Metvix medför reducerad frekvens och intensitet av de lokala fototoxiska reaktionerna.

b) Förekomst av biverkningar i kliniska prövningar omfattande 932 patienter som erhöll standard behandling redovisas i tabellen nedan.

Organsystem (MedDRA)	Frekvens*	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Parestesi, huvudvärk
Ögon	Mindre vanlig	Ögonsvullnad, värk i ögonen
Blodkärl	Mindre vanlig	Sårblödning
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
	Mindre vanlig	Urticaria, utslag, hudirritation, fotosensitiva reaktioner, hypopigmentering, hyperpigmentering, värmeutslag, känsla av obehag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Reaktioner på applikationsstället, värmekänsla
	Mindre vanlig	Trötthet
<p>* Mycket vanlig: Biverkning som förekommer hos $\geq 1/10$ av patienterna. Vanlig: Biverkning som förekommer hos $\geq 1/100$, $< 1/10$ av patienterna. Mindre vanlig: Biverkning som förekommer hos $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$ av patienterna. Biverkningar som har rapporterats för mer än två patienter har inkluderats.</p>		

Eksem vid applikationsstället har beskrivits i rapporter framtagna efter godkännande för marknadsföring (frekvens okänd).

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp

Medel vid tumörsjukdomar, ATC-kod: L01XD03

Verkningsmekanism

Efter lokal applicering av metylaminolevulinat, ackumuleras porfyriener intracellulärt i de behandlade hudlesionerna. De intracellulära porfyrienerna (inklusive PpIX) är fotoaktiva, fluorescerande substanser och, vid ljusaktivering i närvaro av syre, bildas singlett syre som skadar cellens beståndsdelar, särskilt mitokondrierna. Ljusaktivering av ackumulerade

porfyriner leder till en fotokemisk reaktion och därigenom fototoxicitet hos de ljusexponerade måcellerna.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Dermal absorption av radioaktivt märkt metyl aminolevulinat 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

Prekliniska studier avseende allmäntoxicitet, och genotoxicitet med eller utan fotoaktivering, visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitet- och reproduktions studier 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: 1 år.

Förbrukas inom en vecka 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 2 g kräm.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PhotoCure ASA
Hoffsveien 48
NO-0377 Oslo
Norge

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16338

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2001-06-15/2006-06-15

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2006-09-28